

■ ■

DEPARTAMENTO DE MEDICINA PREVENTIVA Y SALUD PÚBLICA

■ ■ ■

Tesis doctoral

Enfermedad cardiovascular y calidad de vida en la Hipercolesterolemia Familiar

Nelva Mata Pariente

Mayo 2014

Directores de tesis: Prof. José R. Banegas y Dr. Rodrigo Alonso

Agradecimientos Institucionales

Esta tesis ha sido posible gracias a la labor de apoyo clínico, científico y social que desempeña la Fundación de Hipercolesterolemia Familiar, cuyo objetivo es la prevención cardiovascular mediante la detección, tratamiento, educación y apoyo a las personas y familias con Hipercolesterolemia Familiar.

Esta tesis no hubiera sido posible, sin la colaboración de todos los profesionales sanitarios de la red de Clínicas de Lípidos que participan en el reclutamiento y seguimiento de estos pacientes.

También quiero agradecer a todas las personas con Hipercolesterolemia Familiar que han participado de forma voluntaria y altruista en estos estudios de investigación y que hacen posible el avance de la ciencia, así como la mejora en la detección, tratamiento y calidad de vida de estas personas.

A todos ellos mi más sincero agradecimiento

Agradecimientos personales

Al Profesor José Ramón Banegas, por su dirección, orientación, sus buenos consejos y su disponibilidad.

Al Dr. Rodrigo Alonso por su ayuda, apoyo y por acompañarme e introducirme en el apasionante mundo de la investigación durante estos años de colaboración. Y especialmente por su amistad.

A mi padre, mi maestro y mi ejemplo a seguir en la vida y en la medicina, el artífice de que iniciara mi trayectoria de investigación en una enfermedad genética muy olvidada en el ámbito clínico y de la prevención cardiovascular.

Dedicatoria

A Jaime, mi compañero de viaje, mi amor y a mis dos principitos, Laura y Javier, que son mi mayor tesoro.

A mis padres por su apoyo y su ayuda incondicional.



■ ■

DEPARTAMENTO DE MEDICINA PREVENTIVA Y SALUD PÚBLICA

■ ■ ■

D. José Ramón Banegas Banegas, Catedrático del Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública y Microbiología de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid, y D. Rodrigo Alonso Karlezi, doctor en Medicina,

INFORMAN:

Que Doña Nelva Mata Pariente ha realizado su trabajo de tesis doctoral bajo su dirección y con el título “Enfermedad cardiovascular y calidad de vida en pacientes hipercolesterolemia familiar”.

Para que así conste y surta los efectos oportunos, se firma este documento en Madrid, a 7 de mayo de 2014.

Índice

TEMA	Página
Introducción	4
Justificación	26
Objetivos	27
Metodología	30
Trabajo 1	32
<i>“Enfermedad cardiovascular en la Hipercolesterolemia Familiar: Influencia del tipo de mutación de las lipoproteínas de baja densidad (c-LDL) y de los factores de riesgo cardiovascular clásicos”</i>	
Trabajo 2	52
<i>“Características clínicas y evaluación del tratamiento hipolipemiante en el estudio longitudinal de Cohorte de la Hipercolesterolemia Familiar en España (SAFEHEART)”</i>	
Trabajo 3	71
<i>“Calidad de vida en una cohorte de pacientes con Hipercolesterolemia Familiar del Sur de Europa”.</i>	
Debilidades y fortalezas	90
Conclusiones	91
Anexo 1	93
<i>Publicaciones de los trabajos 1 a 3</i>	

Introducción

La Hipercolesterolemia Familiar Heterocigota (HF) es un trastorno genético autosómico dominante del metabolismo de las lipoproteínas, que se caracteriza por una concentración plasmática elevada del colesterol transportado por las lipoproteínas de baja densidad (c-LDL) y un aumento del riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular prematura (ECVP), especialmente a nivel coronario¹. Además, algunos pacientes pueden presentar depósitos lipídicos extravasculares en forma de xantomas tendinosos y arco corneal. Se produce por mutaciones en el gen del receptor LDL (rLDL). Por otra parte, mutaciones en los genes de la apolipoproteína B (APOB) y de la Proprotein Convertase Subtilisin/kexin type 9 (PCSK9)¹ producen un cuadro con expresión clínica similar. El diagnóstico de la HF se basa en concentraciones elevadas de c-LDL, ECVP, presencia de xantomas e historia familiar de hipercolesterolemia y/o ECVP². Su diagnóstico precoz y su tratamiento farmacológico con estatinas ha demostrado una reducción significativa del riesgo coronario, igualándose al de la población general³.

¹ Goldstein JL, Hobbs HH, Brown MS. Familial hypercholesterolemia. In: The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease (Volume II). Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (Eds). McGraw-Hill, NY, USA, 2863–2913 (2001).

² Mata P, Alonso R, Ruiz A, Gonzalez-Juanatey JR, Badimón L, Diaz-Diaz JL, et al. Diagnóstico y tratamiento de la hipercolesterolemia familiar en España: documento de consenso. Aten Primaria 2014. <http://dx.doi.org/10.1016/j.aprim.2013.12.015>.

³ Versmissen J, Oosterveer DM, Yazdanpanah M, Defesche JC, Basart DC, Liem AH, et al. Efficacy of statins in familial hypercholesterolaemia: a long term cohort study. BMJ. 2008;337:a2423.

Historia

En 1938 Müller describió por primera vez la HF como un error hereditario en el metabolismo que implicaba la aparición de xantomas tendinosos, la elevación en el colesterol plasmático y el desarrollo de infarto agudo de miocardio en pacientes jóvenes⁴ y concluyó que la HF se transmite de forma autosómica dominante. Posteriormente, en el año 1964, Kachadurian definió las características clínicas y genéticas de la enfermedad y describió las formas heterocigota y homocigota del trastorno en familias libanesas⁵. En 1976, Goldstein y Brown estudiaron el rLDL y relacionaron la HF con mutaciones en el gen que codifica esta proteína⁶. Finalmente en 1983, el ADN de este gen fue clonado⁷ y localizado en el brazo corto del cromosoma 19 (p13.1-13-3).

Epidemiología

La prevalencia de HF es de una de cada 300-500 personas en la población general^{2,8,9}, estimándose que al menos 100.000 personas en España presentan este trastorno. Sin embargo, menos del 10% están diagnosticados y solo el 5% están adecuadamente tratados⁹. Por otra parte, la forma homocigota de la HF es muy poco frecuente, aproximadamente 1 caso por millón de habitantes, aunque puede ser mayor

⁴ Müller C. Xanthomata, hypercholesterolemia and angina pectoris. *Acta Med Scand* 1938;89:75-84.

⁵ Kachadurian AK. The inheritance of essential familial hypercholesterolemia. *Am J Med* 1964;37:402-7.

⁶ Brown MS, Goldstein JL. Analysis of a mutant strain of human fibroblasts with a defect in the internalization of receptor bound low density lipoprotein. *Cell* 1976; 9:663-74.

⁷ Russell DW, Yamamoto T, Schneider WJ, Slauter CJ, Brown MS, Goldstein JL. C-DNA cloning of the bovine low density lipoprotein receptor: feedback regulation of a receptor mRNA. *Proc Natl Acad Sci USA* 1983; 80:7501-5.

⁸ Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, Ginsberg HN, Masana L, Descamps OS, et al. European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J*. 2013;34:3478-90a. doi: 10.1093/eurheartj/eh273.

⁹ Watts GF, Gidding S, Wierzbicki A, Toth PP, Alonso R, Brown WV, et al. Integrated guidance on the care of familial hypercholesterolaemia from the International FH Foundation. *Int J Cardiol* 2014;171:309-25.

en determinadas regiones o países, presumiblemente debido a un efecto fundador y al aislamiento de una población¹.

La HF es el trastorno genético más frecuente asociado con enfermedad coronaria prematura. La HF acelera la enfermedad aterosclerótica coronaria de una a cuatro décadas⁹. En España, los datos del registro español de HF mostraron que el 55% de los varones y el 24% de las mujeres con HF en la década de los 50 años ya habían presentado manifestaciones de enfermedad coronaria¹⁰.

La HF constituye un problema de salud pública a nivel mundial debido a su prevalencia y al elevado riesgo de enfermedad coronaria prematura asociada. Sin un diagnóstico precoz y un tratamiento adecuado, la esperanza de vida de estos pacientes se encuentra reducida entre 20-30 años¹¹. Esto, se traduciría en la pérdida potencial de dos millones de años de vida en España.

1.2.Aspectos moleculares/Genética

El rLDL humano es una glicoproteína de membrana constituida por 839 aminoácidos que media la endocitosis de las LDL hacia el interior de las células. El receptor está organizado en 5 dominios, y es la región amino terminal la que reconoce y se liga a la proteína Apo B-100 de las LDL (Figura 1). Una vez producida la unión entre las LDL y el rLDL, este complejo es internalizado en un endosoma que se fusiona con los lisosomas celulares cuyas enzimas hidrolizarán el complejo. El gen del rLDL está compuesto por 18 exones que codifican los distintos dominios de la proteína¹.

¹⁰ Alonso R, Castillo S, Civeira F, Puzo J, de la Cruz JJ, Pocovi M, Mata P. Hipercolesterolemia familiar heterocigota en España. Med Clin (Barc) 2002; 118:487-492.

¹¹ Familial Hypercholesterolaemia: report of a WHO consultation. World Health Organization, Human Genetics Programme, Division of Noncommunicable Diseases. WHO/HGN/FH/CONS/98.7. Paris, October 1997.

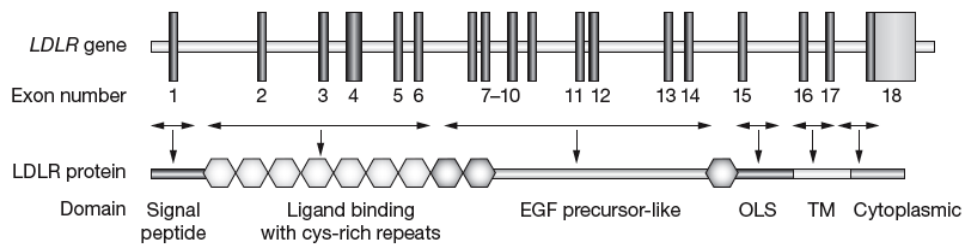


Figura 1: Gen del RLDL. Los exones se muestran como barras verticales numeradas. Los exones únicos o agrupados (indicados mediante flechas horizontales) codifican los distintos dominios de la proteína del RLDL. El dominio citoplásmico contiene el péptido NPVY motif necesario para la internalización del receptor. Tomado de Soutar AK et al. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2007;4:214-25.

La HF está causada principalmente por mutaciones en el gen del rLDL lo que produce una reducción importante en el número de receptores funcionalmente activos a nivel hepático y por consiguiente una elevación del c-LDL y del colesterol total en sangre¹. Hasta la fecha se han descrito más de 1500 mutaciones diferentes a nivel mundial¹² y más de 400 mutaciones en España¹³. Esto implica que la población española con HF presenta un elevado grado de heterogeneidad genética, ya que las 10 mutaciones más frecuentes representan el 30,6% del total¹³.

Las mutaciones en el gen del rLDL se clasifican en función de la actividad residual del receptor como mutaciones de tipo alelo nulo, cuando no hay actividad residual del receptor o esta es mínima e incluye a 1) mutaciones puntuales que causan un codón de parada prematuro (“nonsense”); 2) mutaciones de cambio de un aminoácido que afectan al dominio de unión al ligando (“missense”); 3) pequeñas deleciones o inserciones que causan un cambio en pauta de la lectura de codones (“frameshift”) y un codón de parada prematuro; 4) grandes reordenamientos o variaciones en el número de copias. El resto de las mutaciones puntuales o pequeñas

¹² Soutar AK, Naoumova RP. Mechanisms of disease: genetic causes of familial hypercholesterolemia. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2007;4:214-25. Review.

¹³ Palacios L, Grandoso L, Cuevas N, Olano-Martín E, Martínez A, Tejedor D, et al. Molecular characterization of familial hypercholesterolemia in Spain. *Atherosclerosis* 2012; 221:137–42.

deleciones o inserciones en las que se mantiene la pauta de lectura de los codones (“*inframe*”) se consideran mutaciones de tipo alelo defectuoso y la actividad del receptor es parcial¹².

El mecanismo de herencia de la HF es autosómico dominante con una penetrancia casi completa, lo que implica que el 50% de los descendientes de un sujeto con HF heredarán la hipercolesterolemia¹. Por su mecanismo de transmisión, se han descrito las siguientes formas: 1) HF heterocigota, que ocurre cuando un individuo hereda un alelo defectuoso y otro normal del mismo gen; 2) HF homocigota, que se produce cuando un sujeto hereda los dos alelos del gen con la misma mutación (ambos progenitores tienen una HF causada por el mismo defecto genético); 3) HF heterocigota compuesta, que ocurre cuando un individuo hereda ambos alelos del mismo gen con mutaciones distintas. En este último caso, la presentación clínica puede ser similar a la HF homocigota¹.

1.2.1. Otras causas genéticas de Hipercolesteromia Familiar

Aunque en más del 90% de las Hipercolesterolemias familiares, el defecto molecular se encuentra en el gen del rLDL, existe un porcentaje reducido de casos con una expresión fenotípica similar, pero producidos por mutaciones en otros genes involucrados en el metabolismo de las lipoproteínas, como las mutaciones localizadas en los genes que codifican la APOB, PCSK9 y la proteína 1 del adaptador del rLDL (LDLRAP1)^{1,12,14}.

El Defecto Familiar de apolipoproteína B100 (DFB), se produce por una mutación puntual en el gen de la APOB¹, localizado en el cromosoma 2 (2p23-24). En

14 Raal FJ, Santos R. Homozygous familial hypercholesterolemia: Current perspectives on diagnosis and treatment. *Atherosclerosis* 2012;223:262-8.

este caso, el defecto principal está en la APOB, que es la proteína ligando de las LDL con su receptor, cuya actividad es normal. Se transmite de forma autosómica dominante y se caracteriza por un cuadro clínico menos severo que la HF heterocigota. Hasta la fecha, se han descrito tres mutaciones en este gen asociadas a hipercolesterolemia, siendo la más frecuente la ApoB3500 (sustitución de Arginina en la posición 3500 por Glutamina). Esta mutación, posiblemente de origen celta y con más de 6000 años de antigüedad, es frecuente en países centroeuropeos y poco prevalente en el norte y sur de Europa. En España representa aproximadamente el 5% de las hipercolesterolemias familiares; sin embargo, es más frecuente en la población gallega, probablemente debido a su origen Celta¹⁵.

El gen que codifica la proteína PCSK9 se encuentra en el cromosoma 1p32¹⁶. Esta proteína tiene un papel clave en la degradación del rLDL hepático, y por tanto contribuye a regular los niveles plasmáticos de c-LDL. En este sentido, favorece la degradación intracelular de los rLDL, disminuyendo su reciclaje hacia la membrana del hepatocito, lo que ocasiona una reducción del número de receptores y por tanto un aumento en los niveles de c-LDL. En el 2003 se describieron algunas mutaciones en el gen PCSK9 que producen un aumento en la función de esta proteína y se asocia a hipercolesterolemia severa. En España, hasta la fecha se ha descrito un caso¹³.

La Hipercolesterolemia autosómica recesiva (HRA) está causada por una mutación en el gen LDLRAP1 localizado en el cromosoma 1p35-36.1. La proteína adaptadora del rLDL es necesaria para la endocitosis del complejo rLDL-LDL. Este trastorno, se caracteriza por unos niveles de colesterol similares a los encontrados en la

15 Castillo S, Tejedor D, Mozas P, Reyes G, Civeira F, Alonso R, Ros E, Pocovi M, Mata P on behalf of the Spanish FH Study group. The apolipoprotein B R3500 gene mutation in Spanish subjects with a clinical diagnosis of familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 2002;165:137-144.

16 Abifadel M, Varret M, Rabès JP et al. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nat.Genet* 2003; 34(2): 154–156.

HF homocigota, pero en este caso, ambos progenitores suelen tener niveles normales de colesterol y la respuesta al tratamiento hipolipemiante es superior¹⁷.

1. 3 Manifestaciones clínicas

El diagnóstico clínico de la HF se basa en concentraciones elevadas de colesterol total (generalmente > 300 mg/dL) y de c-LDL (generalmente > 220 mg/dL), historia familiar de hipercolesterolemia, antecedentes de ECVP y la presencia de xantomas y/o arco corneal¹.

Perfil lipídico

El dato clínico más característico de la HF heterocigota es la hipercolesterolemia, presente desde el nacimiento y que generalmente supera dos veces el valor normal de colesterol. Se debe sospechar una HF en un adulto, cuando el c-LDL es >190 mg/dL. En los niños y adolescentes, también se puede sospechar con un c-LDL >150 mg/dl cuando se tiene la confirmación genética de HF o al menos la evidencia de transmisión vertical de la HF y/o ECVP en uno de los progenitores². En ocasiones, se puede observar un solapamiento en los niveles de c-LDL entre pacientes con HF y la población general, sobre todo en los niños y adultos jóvenes, lo que dificulta su identificación¹⁸. La concentración de c-HDL y de triglicéridos suelen ser normales. Sin embargo, la presencia de niveles elevados de triglicéridos no descarta el diagnóstico si

17 Soutar AK, Naoumova RP. Autosomal recessive hypercholesterolemia. *Semin.Vasc. Med* 2004; 4(3): 241–248.

18 Huijgen R, Hutten BA, Kindt I, Vissers MN, Kastelein JJ. Discriminative ability of LDL-cholesterol to identify patients with familial hypercholesterolemia: a cross-sectional study in 26,406 individuals tested for genetic FH. *Circ Cardiovasc Genet* 2012; 5:354–59.

el resto de los criterios lo apoyan. En los pacientes con HF homocigota, los niveles de c-LDL generalmente son $> 500 \text{ mg/dL}$ ¹⁴.

Depósitos lipídicos extravasculares

Otra de las manifestaciones clínicas de la HF son los depósitos de ésteres de colesterol en los tendones, conocidos como xantomas tendinosos¹⁹. Estos, pueden ser el primer signo clínico de la enfermedad y suelen localizarse en los tendones de Aquiles (**imagen A**) y en los tendones extensores de los dedos de las manos (**imagen B**). Se deben buscar en la exploración clínica mediante palpación del tendón de Aquiles y su ausencia no excluye el diagnóstico de HF. En los casos con HF homocigota, son característicos los xantomas planos, eruptivos, tuberosos y tendinosos, extensos y que se localizan en sitios de fricción, codos, rodillas, manos, pliegues glúteos, etc (**imagen C**). Los xantomas tendinosos son patognomónicos de HF, aunque se encuentran en menos del 30% de los casos con diagnóstico molecular de HF^{20,21}.

Se ha demostrado una asociación entre la presencia de xantomas y un mayor riesgo cardiovascular²¹. Los xantomas, se componen fundamentalmente de células espumosas derivadas de monocitos resultantes del acúmulo intracelular de lípidos y tejido conectivo²². La patogénesis de los xantomas tendinosos se desconoce, aunque múltiples estudios plantean que comparten mecanismos fisiopatológicos con la

¹⁹ Marais AD. Familial hypercholesterolaemia. Clin Biochem Rev 2004;25:49-68.

20 Descamps OS, Leysen X, Van Leuven F, Heller FR. The use of Achilles tendon ultrasonography for the diagnosis of familial hypercholesterolemia. Atherosclerosis 2001; 157: 514–8.

²¹ Civeira F, Castillo S, Alonso R, Meriño-Ibarra E, Cenarro A, Artieda M, et al. Spanish Familial Hypercholesterolemia Group. Tendon xanthomas in Familial Hypercholesterolemia are associated with cardiovascular risk independently of the low-density lipoprotein receptor gene mutation. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2005; 25: 1960–5.

22 Kruth HS. Lipid deposition in human tendon xanthomas. Am J Path. 1985;121:311-5.

ateroesclerosis^{21,23,24}. Esto sugiere que la detección de los mismos implicaría una intervención farmacológica más intensa para facilitar su regresión²⁵.

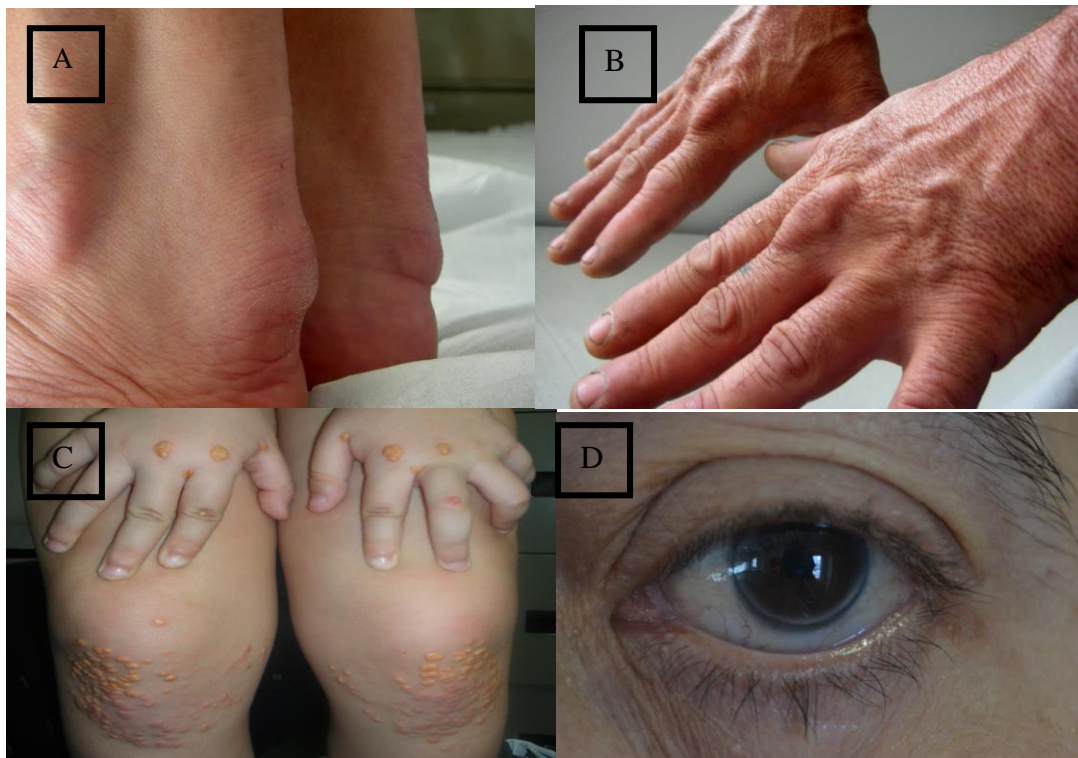
También pueden observarse los xantelasmas que son depósitos lipídicos en forma de pequeñas tumoraciones aplanadas, amarillentas/anaranjadas en los párpados, y el arco corneal (**imagen D**), que es una banda blanquecina alrededor de la córnea. Ambos signos son inespecíficos y pueden aparecer también en personas con otros trastornos lipídicos. Sin embargo, el arco corneal tiene valor diagnóstico de la HF cuando aparece antes de los 45 años de edad.

23 Oosterveer DM, Vermissen J, Yazdanpanah M, Defesche JC, Kastelein JJ, Sijbrands EJ. The risk of tendon xanthomas in familial hypercholesterolaemia is influenced by variation in genes of the reverse cholesterol transport pathway and the low density lipoprotein oxidation pathway. *Eur Heart J* 2010;31:1007-12.

24 Oosterveer DM, Vermissen J, Yazdanpanah M, Hamza TH, Sijbrands EJ. Differences in characteristics and risk of cardiovascular disease in familial hypercholesterolemia patients with tendon xanthomas: a systemic review and meta-analysis. *Atherosclerosis* 2009; 207:311-7.

25 Tsouli SG, Xydis V, Argyropoulous MI, Tselepis AD, Elisaf M, Kiortsis DN. Regression of Achilles tendon thickness after statin treatment in patients with familial hypercholesterolemia: an ultrasonographic study. *Atherosclerosis* 2009;205:151-5.

Figura 1. Signos de Hipercolesterolemia familiar.



A) Xantomas en tendón de Aquiles B) Xantomas en tendones extensores de la mano;
C) Xantomas eruptivos y planos en manos y rodillas de un niño de 5 años con HFHo
D) Arco corneal completo en un varón joven (< 45 años); *(Fotos cortesía de la Fundación Hipercolesterolemia Familiar).*

Enfermedad Cardiovascular

Diversos estudios han demostrado que la principal causa de morbilidad y mortalidad en los pacientes con HF es la enfermedad cardiovascular (ECV)^{26,27,28}. La frecuencia de ECV varía de un estudio a otro, dependiendo de los criterios utilizados para el diagnóstico de la HF y de la propia ECV, fluctuando entre el 22% y 60% para los varones y del 12% al 30% para las mujeres^{10,29,30,31}.

El primer estudio que describió un aumento significativo del riesgo cardiovascular en la HF fue publicado en 1969, y encontró un 51% de posibilidades de padecer un evento coronario a los 50 años en los hombres y de un 12% en las mujeres³¹.

En el registro español de HF, la frecuencia de ECVP, mayoritariamente enfermedad coronaria, fue del 27,3% en los varones y del 12% en las mujeres¹⁰. La edad media de presentación de los primeros síntomas fue a los 43 años en los varones y a los 52 años en las mujeres, confirmando que la edad de manifestación de la enfermedad coronaria ocurre al menos 9 años antes en los varones que en las mujeres³⁰. La enfermedad coronaria fue más severa en los varones, con un predominio del infarto de miocardio como primera manifestación, frente a la angina de pecho en las mujeres.

²⁶ Scientific Steering Committee; Simon Broome Register Group. Risk of fatal coronary heart disease in familial hypercholesterolaemia. *BMJ* 1991;303:893-6.

²⁷ Austin MA, Hutter CM, Zimmern RL, Humphries SE. Familial hypercholesterolemia and coronary heart disease: a HuGE association review. *Am J Epidemiol* 2004;160:421-9.

²⁸ Sijbrands E, Westendorp R, Lombardi MP, Havekes L, Frants R, Kastelein J, Smelt A. Additional risk factors influence excess mortality in heterozygous familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 2000;149:421-5

²⁹ Mabuchi H, Koizumi J, Shimizu M, Takeda R. Development of coronary heart disease in familial hypercholesterolemia. *Circulation* 1989;79:225-332.

³⁰ Hill JS, Hayden MR, Frohlich J, Protchard PH. Genetic and environmental factors affecting the influence of coronary artery disease in heterozygous familial hypercholesterolemia. *Arteriosclerosis and Thrombosis* 1991;11:290-297.

³¹ Slack J. Risks of ischaemic heart-disease in familial hyperlipoproteinaemic states. *Lancet* 1969;2:1380-82.

Además, se observó una correlación intrafamiliar en la edad de aparición del episodio cardiovascular¹⁰.

En las últimas dos décadas, se han publicado estudios de seguimiento prospectivo de pacientes con diagnóstico clínico de HF, lo que ha permitido estimar el riesgo relativo de morbilidad cardiovascular de esta población. El primer estudio del Registro Simon Broome, publicado en 1991, se basó en el seguimiento de 526 pacientes con diagnóstico clínico de HF durante 10 años (1980-1989)²⁶. La tasa de mortalidad estandarizada por enfermedad coronaria fue de 386% con un mayor impacto en el grupo de 20 a 39 años. En este período de tiempo, la mayoría de los pacientes recibía tratamiento con fármacos hipolipemiantes menos eficaces que las estatinas, como las resinas, fibratos y ácido nicotínico. A pesar de este tratamiento, los pacientes jóvenes multiplicaban por 100 el riesgo de mortalidad por enfermedad coronaria, y por 10 el riesgo de mortalidad total²⁶. Un segundo estudio del mismo registro, con 1185 sujetos y un seguimiento de 15 años (1980 a 1995), confirmó los resultados previos, observando un aumento del riesgo relativo de desarrollar un evento coronario mortal en los jóvenes; este riesgo disminuía en mayores de 60 años en hombres y en mujeres³², lo que podría explicarse en parte por la supervivencia selectiva debida a la muerte precoz de los sujetos más susceptibles y al riesgo reducido entre los supervivientes. A partir de 1992 se observó una reducción en el riesgo relativo de mortalidad coronaria en aquellos pacientes con edades comprendidas entre los 20 y 59 años. Se ha sugerido que la incorporación de las estatinas al tratamiento de la HF en ese año explicaría la mejora en el pronóstico de los pacientes³².

El último estudio del Registro Simon Broome con 3382 pacientes con diagnóstico clínico de HF seguidos durante 26 años (1980-2006), ha mostrado una

³² Mortality in treated heterozygous familial hypercholesterolemia: implications for clinical management. Scientific Steering Committee on behalf of the Simon Broome Register Group. *Atherosclerosis* 1999;142:105-112.

reducción del 33% en la mortalidad coronaria asociada al uso generalizado de las estatinas³³. En aquellos pacientes sin enfermedad coronaria a la inclusión, la mortalidad por todas las causas se redujo significativamente en aproximadamente un 30%, debido fundamentalmente a la reducción en la incidencia de cáncer. Estos hallazgos se podrían explicar por un mejor cumplimiento de los consejos higiénico-dietéticos y a la disminución del consumo de tabaco.

Posteriormente, el análisis de una cohorte de más de 2.100 pacientes con HF en Holanda sin enfermedad coronaria previa y con un seguimiento de 8.5 años, mostró que el tratamiento con estatinas redujo el riesgo de enfermedad coronaria en un 76%³. El riesgo de infarto de miocardio en los pacientes mayores de 55 años sin ECV previa, tratados previamente con estatinas fue similar al observado en la población general holandesa³.

A pesar de que la HF es un trastorno monogénico, la expresión fenotípica de la enfermedad es muy variable por lo que la incidencia y las características de la ECV de los sujetos afectos difiere considerablemente entre cohortes poblacionales y entre países, incluso en sujetos que comparten la misma mutación lo que sugiere que debe existir una fuerte interacción entre el factor genético y algunos factores ambientales no del todo precisados³⁴. El efecto del tipo de mutación en el gen del rLDL sobre el riesgo cardiovascular en la HF ha sido analizado previamente y los resultados han sido contradictorios^{35,36,37}. Esto sugiere, que deben existir otros factores genéticos,

³³ Neil A, Cooper J, Betteridge J, et al. Reductions in all-cause, cancer, and coronary mortality in statin-treated patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia: a prospective registry study. *Eur Heart J* 2008;29:2625-33.

³⁴ Sijbrands E, Westendorp R, Defesche J, de Meier P, Smelt A, Kastelein J. Mortality over two centuries in large pedigree with familial hypercholesterolemia: family tree mortality study. *BMJ* 2001;322:1019-1022.

³⁵ Bertolini S, Cantafora A, Averna M, et al. Clinical expression of familial hypercholesterolemia in clusters of mutations of the LDL receptor gene that cause a receptor-defective or receptor-negative phenotype. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:E41-52.

medioambientales (consumo de tabaco, dieta, actividad física)^{34,38} y metabólicos (c-HDL, Lipoproteína (a))^{30,39} que pueden jugar un papel importante en la modulación de la aterosclerosis y en el desarrollo de la ECV en esta población.⁴⁰

En la HF homocigota, se desarrolla enfermedad coronaria y estenosis aórtica prematura que si no se tratan pueden producir la muerte antes de los 20 años¹⁴.

Aterosclerosis subclínica

Se ha demostrado mediante estudios angiográficos, que la edad de comienzo de la aterosclerosis coronaria subclínica en los pacientes con HF es a los 17 años en los varones y a partir de los 25 en las mujeres²⁹. Resultados similares han sido observados en estudios de perfusión miocárdica en jóvenes con HF⁴¹, con una edad media de 16 años.

En los años recientes la angiografía coronaria mediante Tomografía Axial Computarizada (AngioTAC) ha emergido como un método seguro y no invasivo para valorar la aterosclerosis coronaria mediante la cuantificación del calcio coronario, la

36 Ferrieres J, Lambert J, Lussier-Cacan S, Davignon J. Coronary artery disease in heterozygous familial hypercholesterolaemia patients with the same LDL receptor gene mutation. *Circulation* 1995;92:290–5.

37 Umans-Eckenhuisen MA, Sijbrands EJ, Kastelein JJ, Defesche JC. Low-density lipoprotein receptor gene mutations and cardiovascular risk in a large genetic cascade screening population. *Circulation* 2002;106:3031–6.

38 Hopkins PN, Stephenson S, Wu L, Riley W, Xin Y, Hunt S. Evaluation of coronary risk factors in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2001; 87:547-553.

39 Alonso R, Andrés E, Mata N, Fuentes-Jimenez F, Badimon L, Lopez-Miranda J, et al. Lipoprotein (a) levels in Familia Hypercholesterolemia: an important predictor of cardiovascular disease independent of the type of LDL receptor mutation. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Mar 1 doi: 10.1016/j.jacc.2014.01.063.

40 Jansen A, van Aalst-Cohen E, Tanck M, et al. Genetic determinants of cardiovascular disease risk in familial hypercholesterolaemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25:1475–81.

41 Mouratidis B, Vaughan-Neil EF, Gilday DL, Ash JM, Cullen-Dean M, MacMillan JH, Rose V. Detection of silent artery disease in adolescents and young adults with familial hypercholesterolemia by single-photon emission computed tomography thallium-201 scanning. *Am J Cardiol* 1992;70:1109-1012.

presencia de placas y su composición. Algunos estudios han mostrado la elevada carga de aterosclerosis en esta población a pesar del tratamiento farmacológico crónico^{42,43}.

En la última década también se ha utilizado la Resonancia Magnética (RM) de la Aorta para evaluar y caracterizar la carga de aterosclerosis en los pacientes con HF. Datos de un estudio español en pacientes con HF sin enfermedad cardiovascular clínica utilizando la RM de la aorta torácica y la ecografía doppler de carótidas, muestran que los pacientes de mediana edad con HF tienen una mayor carga aterosclerótica (aórtica y carotídea) al compararlos con los controles de su misma edad y sexo. Esta carga aterosclerótica se traduce en un mayor volumen medio de la pared de la aorta y en una prevalencia de placas ateroscleróticas significativamente superior en los pacientes con HF (94%) en relación a los controles (36,8%). Además, en un 33% de los pacientes con HF se detectaron placas de aterosclerosis lipídicas, que se asociaron con una historia familiar de enfermedad coronaria prematura⁴⁴.

La evaluación de la aterosclerosis coronaria subclínica se puede realizar de forma no invasiva, mediante la prueba de esfuerzo (ergometría), ecocardiografía de estrés, gammagrafía radioisotópica, RM y el AngioTAC coronario^{44,45,46}. La evaluación de otros territorios vasculares incluye la ecografía carotídea para la detección de

42 Miname MH, Ribeiro MS 2nd, Parga Filho J, Avila LF, Bortolotto LA, Martinez LR, et al. Evaluation of subclinical atherosclerosis by computed tomography coronary angiography and its association with risk factors in familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 2010; 213:486–91.

43 Jansen AC, van Aalst-Cohen ES, Tanck MW et al. The contribution of classical risk factors to cardiovascular disease in familial hypercholesterolaemia: data in 2400 patients. *J. Intern. Med* 2004; 256(6):482–490.

44 Caballero P, Alonso R, Rosado P, Mata N, Fernández-Friera L, Jiménez-Borreguero LJ, et al. Detection of subclinical atherosclerosis in familial hypercholesterolemia using non-invasive imaging modalities. *Atherosclerosis* 2012;222:468-72.

45 Civeira F. International panel on management of familial hypercholesterolemia. Guidelines for the diagnosis and management of heterozygous familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 2004; 173:55-68.

46 Alonso R, Mata P, Zambón D, Mata N, Fuentes-Jiménez F. Early diagnosis and treatment of familial hypercholesterolemia: improving patient outcomes. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2013; 11:327-42.

aterosclerosis de la carótida y la determinación del índice tobillo brazo para la detección de enfermedad vascular periférica.

La detección de la aterosclerosis subclínica mediante la utilización de técnicas de imagen no invasivas podría mejorar el manejo clínico en los pacientes con HF. El documento de consenso español de HF recomienda evaluar la presencia de aterosclerosis subclínica a partir de los 30 años en varones y 40 años en mujeres, o antes, si hay otros factores de riesgo cardiovascular (FRCV)².

Diagnóstico de la HF

En la actualidad, existen al menos tres herramientas diferentes para el diagnóstico clínico de la HF: el programa *MedPed* (Make Early Diagnosis to Prevent Early Death) de los Estados Unidos, el registro *Simon Broome* del Reino Unido y el programa de la Red de Clínicas de Lípidos de Holanda (RCLH).

Los criterios del *MedPed* utilizan puntos de corte en los niveles de colesterol total y C-LDL ajustados a la edad y la historia familiar de cada individuo⁴⁷.

Los criterios del *Simon Broome* incluyen los niveles de colesterol, presencia de xantomas, historia familiar y el diagnóstico molecular si está presente⁴⁸.

Los criterios de la RCLH son los que se utilizan actualmente en España y en la mayoría de los países⁴⁹. Se basan en un sistema de puntuación asignados en función de

47 Goldberg AC, Hopkins PN, Toth PP, Ballantyne CM, Rader DJ, Robinson JG, et al. National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. Familial hypercholesterolemia: screening, diagnosis and management of pediatric and adult patients: clinical guidance from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol* 2011; 5 (Supl. 3):S1–S8.

48 Wierzbicki AS, Humphries SE, Minhas R. Guideline Development Group. Familial hypercholesterolemia: summary of NICE guidance. *BMJ* 2008; 337, a1095. doi:10.1136/bmj.a1095 (Complete guideline in website: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG071NICEGuideline.pdf>).

49 World Health Organization. Familial hypercholesterolemia – a report of a second WHO Consultation. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 1999. (WHO publication no.WHO/HGN/FH/CONS/99.2).

la historia familiar de hipercolesterolemia y enfermedad cardiovascular, niveles de c-LDL, presencia de enfermedad coronaria, xantomas y arco corneal (**Tabla 1**). El diagnóstico definitivo o de certeza se considera con 8 o más puntos y el de probabilidad con 6 y 7 puntos. La precisión de los criterios clínicos se ha comparado con el diagnóstico genético, siendo los criterios de la RCLH los que tienen la mejor sensibilidad y especificidad^{50,51}. Estos criterios han sido validados en España⁵¹ y solo se deben utilizar para el diagnóstico del caso índice en mayores de 18 años y nunca en sus familiares^{46,51}.

El criterio diagnóstico definitivo o “*gold standard*” de la HF es el diagnóstico genético mediante técnicas de biología molecular. No obstante, un test genético negativo no excluye el diagnóstico, sobre todo cuando el fenotipo sugiere una HF^{13,52}.

50 Damgaard D, Larsen ML, Nissen PH, Jensen JM, Jensen HK, Soerensen VR, et al. The relationship of molecular genetic to clinical diagnosis of familial hypercholesterolemia in a Danish population. *Atherosclerosis* 2005; 180:155–60.

51 Civeira F, Ros E, Jarauta E, Plana N, Zambon D, Puzo J, et al. Comparison of genetic versus clinical diagnosis in familial hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2008; 102: 1187–93.

52 Alonso R, Defesche J, Tejedor D, Castillo S, Stef M, Mata N, et al. Genetic diagnosis of familial hypercholesterolemia using a DNA-array based platform. *Clin Biochem* 2009; 42:899-903.

Tabla 1. Criterios diagnósticos del Dutch Lipid Clinic Network (Holanda).*

Criterios	Puntuación
Historia Familiar:	
Familiar de primer grado con enfermedad coronaria o vascular precoz conocida (hombre < 55 años, mujer < 60 años), y/o	
Familiar de primer grado con cLDL superior al percentil 95 (≥ 210 mg/dl)	1
Familiar de primer grado con xantomas tendinosos o arco corneal, y/o niños menores de 18 años con cLDL superior al percentil 95 (≥ 150 mg/dl)	2
Historia Clínica:	
Paciente con enfermedad arterial coronaria precoz (hombre < 55 años, mujer < 60 años)	2
Paciente con enfermedad vascular cerebral o periférica precoz (hombre < 55 años, mujer < 60 años)	1
Examen Físico:	
Xantomas tendinosos	6
Arco corneal antes de los 45 años	4
Niveles de Colesterol:	
cLDL ≥ 330 mg/dl (8.5 mmol/l)	8
cLDL 250 – 329 mg/dl (6.5 - 8.4 mmol/l)	5
cLDL 190 – 249 mg/dl (5.0 – 6.4 mmol/l)	3
cLDL 155 – 189 mg/dl (4.0 – 4.9 mmol/l)	1
Análisis ADN	
Mutación funcional en el gen RLDL	8
Diagnóstico HF:	
Definitivo: ≥ 8 puntos	
Probable: 6 – 7 puntos	
Posible: 3 – 5 puntos	

*World Health Organization. *Familial hypercholesterolemia – a report of a second WHO Consultation*. Geneva. Switzerland: World Health Organization, 1999. (WHO publication no.WHO/HGN/FH/CONS/99.2).

Cribado en cascada familiar

La HF cumple los criterios propuestos por la Organización Mundial de la Salud (OMS) para ser considerada como una enfermedad susceptible de ser diagnosticada mediante un programa de cribado sistemático¹¹. El cribado en cascada familiar a partir de un caso índice (primer miembro de una familia diagnosticado), ha demostrado ser la estrategia más coste-efectiva para detectar nuevos casos de HF^{53,54}. Esta estrategia,

⁵³ Ned RM, Sijbrands EJ. Cascade Screening for Familial Hypercholesterolemia (FH). PLoS Curr 2011 May 23;3:RRN1238.

⁵⁴ Oliva, J, Lopez-Bastida J, Moreno SG, Mata P, Alonso R. Cost-effectiveness analysis of a genetic screening program in the close relatives of Spanish patients with familial hypercholesterolemia. Rev Esp Cardiol 2009; 62:57–65.

consiste en la identificación precoz de los familiares de un caso índice ya diagnosticado, mediante la combinación de los niveles de c-LDL y el estudio genético si se dispone de los recursos necesarios^{8,9,48}.

Tratamiento de la HF

Objetivos de tratamiento.

De acuerdo a las últimas guías internacionales los pacientes con HF deben ser considerados de alto riesgo cardiovascular (RCV), y por tanto el objetivo primario en c-LDL debe ser inferior a 100 mg/dL^{2,8,9,48}. Sin embargo, debido a la dificultad de conseguir este objetivo en la mayoría de los pacientes⁵⁵, una reducción del c-LDL \geq 50% puede considerarse como un objetivo secundario más realista.^{9,48}

A pesar del uso de estatinas potentes, la mayoría de los pacientes con HF no consiguen alcanzar el objetivo terapéutico, lo que conlleva la persistencia de un alto riesgo de desarrollo de ECV⁹.

Actuaciones sobre el estilo de vida

La prevención de la ECV en los pacientes con HF requiere de un manejo integral en el control de los FRCV, siendo las actuaciones sobre el estilo de vida la piedra angular del tratamiento y de la prevención de la enfermedad cardiovascular. Se debe recomendar una dieta baja en grasas saturadas, grasa *trans* y colesterol, así como las medidas de actividad física encaminadas a controlar el peso corporal. Tanto en niños como en adultos, se pueden utilizar alimentos enriquecidos en estanoles/esteroles

55 Pijlman AH, Huijgen R, Verhagen SN, Imholz BP, Liem AH, Kastelein JJ, et al. Evaluation of cholesterol lowering treatment of patients with familial hipercholesterolemia: A large cross-sectional study in The Netherlands. *Atherosclerosis* 2010; 209:189-94.

vegetales que pueden reducir un 10% el c-LDL⁵⁶. Se debe prevenir el inicio del consumo de tabaco en niños y adolescentes y facilitar la deshabituación en el fumador.

Tratamiento farmacológico hipolipemiente

Todo adulto con HF debe ser tratado con fármacos hipolipemiantes desde el momento del diagnóstico, ya que en la mayoría de los casos las medidas sobre los hábitos higiénico-dietéticos no suelen ser por sí solas, suficientes para alcanzar objetivos terapéuticos en el c-LDL. Los fármacos hipolipemiantes más utilizados en la actualidad son las estatinas en monoterapia o en combinación con el ezetimibe.

Las *estatinas* son el tratamiento de elección. Actúan inhibiendo la enzima 3-hidroxi-3-metilglutamil-coenzimaA reductasa, disminuyendo la síntesis de colesterol en el hígado y aumentando la expresión del RLDL en la superficie celular, lo que conlleva un mayor aclaramiento de las LDL del plasma. La base del tratamiento es el uso de una estatina potente como atorvastatina o rosuvastatina, generalmente en dosis altas y con eficacia y seguridad demostrada en los pacientes con HF^{9,57,58}. El uso de estatinas potentes en monoterapia o en combinación con ezetimiba es coste-eficaz⁵⁹. La evidencia del beneficio de las estatinas en la HF se basan en estudios observacionales^{3,33} y de puntos subrogados intermedios como el engrosamiento de la intima-media carotídea⁶⁰.

⁵⁶ Musa-Veloso K, Poon TH, Elliot JA, Chung C. A comparison of the LDL-cholesterol lowering efficacy of plant stanols and plant sterols over a continuous dose range: Results of a meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids 2011; 85:9–28.

⁵⁷ Stein EA, Strutt K, Southworth H, Diggle PJ, Miller E. HeFH Study Group. Comparison of rosuvastatin versus atorvastatin in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. Am J Cardiol 2003; 92:1287–93.

⁵⁸ Alonso R, Mata N, Mata P. Control de las hiperlipemias en la práctica clínica. Rev Esp Cardiol 2006; 6 (supl):24G-35G

⁵⁹ Alonso R, Fernández de Bobadilla J, Méndez I, Lazaro P, Mata N, Mata P. Cost-effectiveness of managing familial hypercholesterolemia using atorvastatin-based preventive therapy. Rev Esp Cardiol 2008; 61:382-93.

⁶⁰ Smilde TJ1, van Wissen S, Wollersheim H, Trip MD, Kastelein JJ, Stalenhoef AF. Effect of aggressive versus conventional lipid lowering on atherosclerosis progression in familial hypercholesterolaemia (ASAP): a prospective, randomised, double-blind trial. Lancet. 2001 Feb 24;357(9256):577-81.

Las estatinas han demostrado ser seguras y eficaces en la población infantil y son los fármacos de elección en la edad pediátrica⁶¹. Se recomienda su uso a partir de los 10 años en niños y preferiblemente después de la menarquia en las niñas, cuando el c-LDL es ≥ 190 mg/dL, o >160 mg/dL con historia de ECV prematura en familiares de primer grado o presencia de otros FRCV^{2,62,63,64}.

Debido a los elevados niveles de c-LDL, los pacientes con HF generalmente requieren más de un fármaco para alcanzar el objetivo terapéutico. *Ezetimibe*, un inhibidor de la absorción intestinal del colesterol de la dieta y de origen biliar, produce una reducción adicional de un 20-25% en el c-LDL cuando se añade al tratamiento con estatinas^{65,66}. Aunque, hasta la fecha no hay evidencia de una reducción de episodios cardiovasculares con el tratamiento combinado con Ezetimiba, la reducción adicional de colesterol es a menudo necesaria para llegar a los objetivos en c-LDL en la HF.

En algunos casos, se puede utilizar Resinas secuestradoras de ácidos biliares (colestiramina, colestipol y colesevalam) y/o fibratos en casos con hipertrigliceridemia.

Calidad de Vida

61 Vuorio A, Kuoppala J, Kovanen PT, Humphries SE, Strandberg T, Tonstad S, et al. Statins for children with familial hypercholesterolemia. Cochrane Database Syst Rev 2010 Jul 7; 7:CD006401.

62 Morais A, Lama RA, Dalmau J, Comité de Nutrición de la AEP. Hipercolesterolemia. Abordaje terapéutico. An Pediatr (Barc) 2009; 70:488-96.

63 Descamps OS, Tenoutasse S, Stephenne X, Gies I, Beauloye V, Lebrethon MC, et al. Management of familial hypercholesterolemia in children and young adults: Consensus paper developed by a panel of lipidologists, cardiologists, paediatricians, nutritionists, gastroenterologists, general practitioners and a patient organization. Atherosclerosis 2011; 218:272-80.

64 Watts GF, Sullivan DR, Poplawski N, van Bockxmeer F, Hamilton-Craig I, Clifton PM, et al. Familial hypercholesterolaemia: A model of care from Australia. Atherosclerosis 2011; (Suppl 12):221-63.

65 Pearson TA, Denke MA, McBride Pe, Battisti WP, Brady WE, Palmisano J. A community-based, randomized trial of ezetimibe added to statin therapy to attain NCEP ATP III goals for LDL cholesterol in hypercholesterolemic patients: the Ezetimibe Add-on to Statin for Effectiveness (EASE) trial. Mayo Clin Proc 2005;80:587-95.

66 van der Graaf A, Cuffie-Jackson C, Vissers MN, Trip MD, Gagné C, Shi G, et al. Efficacy and safety of co-administration of ezetimibe and simvastatin in adolescents with heterozygous familial hypercholesterolemia. J Am Coll Cardiol 2008; 52:1421-29.

La evaluación de la calidad de vida relacionada con la salud es un indicador muy importante a tener en cuenta en los pacientes con un trastorno crónico; además se ha observado que puede variar en función de la localización geográfica y de los hábitos culturales. Existen pocos estudios en la literatura científica que hayan valorado el impacto de la calidad de vida en los pacientes con HF. Estos estudios tienen la característica común de haberse realizado en el norte de Europa, utilizando tamaños muestrales pequeños y de no haber incluido en el análisis el impacto de la ECV en la percepción de la calidad de vida de los pacientes con HF^{67,68,69,70,71}. A pesar de ello, estas publicaciones muestran que la calidad de vida de los pacientes con HF no varía significativamente respecto a la de la población general^{67,68,69,70}

67 Hyttinen L, Kekäläinen P, Vuorio AF, Sintonen H, Strandberg TE. Health-related quality of life in elderly patients with familial hypercholesterolemia. *Int J Technol Assess Health Care*. 2008;24:228-34.

68 Hollman G, Gullberg M, Ek AC, Eriksson M, Olsson AG. Quality of life in patients with familial hypercholesterolaemia. *J Intern Med*. 2002;251:331-7.

69 Bolmsjö IA, Hermerén G, Wahlström J. Familial hypercholesterolemia: ethical, practical and psychological problems from the perspective of patients. *Patient Educ Couns*. 2005; 57:162-7.

70 Hollman G, Ek AC, Olsson AG, Bertero C. Meaning of quality of life among patients with Familial hypercholesterolaemia. *Journal of Cardiovascular Nursing* 2004; 19:243-50.

71 Froese AP, Rose V, Allen M. Emotional implication of primary familial hypercholesterolemia in childhood and adolescence. *Pediatrics* 1980;65:469-72.

Justificación

La HF representa un importante problema de salud pública, por la elevada carga de morbimortalidad cardiovascular prematura que conlleva. Además, al ser un trastorno genético con un patrón de herencia autosómico dominante, implica que también existe una importante carga familiar de enfermedad cardiovascular, ya que la probabilidad de que la descendencia herede el trastorno es de un 50%. Por otro lado y como dato positivo, es una enfermedad que cuenta con un diagnóstico y un tratamiento relativamente sencillos y coste-eficaces, por lo que sería prioritario centrar los esfuerzos en realizar un diagnóstico precoz de estos enfermos, para evitar o minimizar las consecuencias devastadoras de la ECV, mediante la instauración precoz del tratamiento hipolipemiante junto con las recomendaciones dietéticas.

Por todo ello es sumamente importante conocer las características de la ECV en cuanto a su frecuencia, forma clínica de presentación, así como sus determinantes tanto de tipo genético (tipo de mutación) como ambientales (factores de riesgo cardiovascular clásicos) en pacientes de toda España con diagnóstico genético de HF, con el propósito de poner en marcha las medidas de control oportunas, orientadas a minimizar el riesgo de ECV y muerte prematura de estos individuos, contribuyendo de este modo a aumentar su esperanza de vida. Por otro lado, es clave conocer las características sociodemográficas, clínicas y de manejo terapéutico de estos sujetos, así como de la consecución de objetivo terapéutico, ya que esto permitirá evaluar la eficacia del tratamiento hipolipemiante a largo plazo, así como adecuar e individualizar el manejo terapéutico, con el fin de evitar el desarrollo futuro de un evento cardiovascular. Por último, es particularmente interesante conocer la calidad de vida relacionada con la salud de estos pacientes y compararla con la de la población general, para poder actuar y

mejorar todos aquellos aspectos que puedan tener un impacto positivo en dicho parámetro y sean susceptibles de modificación.

Objetivos

OBJETIVO PRINCIPAL

El objetivo principal fue describir la enfermedad cardiovascular, el manejo terapéutico y la calidad de vida relacionada con la salud en una amplia muestra de pacientes españoles con diagnóstico genético de HF.

OBJETIVOS GENERALES

- **OBJETIVO 1:** Determinar el impacto del tipo de mutación en el gen del receptor de LDL (alelo nulo/defectuoso), así como los factores de riesgo cardiovascular clásicos en el desarrollo de la enfermedad cardiovascular prematura.
- **OBJETIVO 2:** Describir las características basales demográficas, clínicas, terapéuticas y de consecución de objetivos terapéuticos.
- **OBJETIVO 3:** Describir la calidad de vida en los pacientes con diagnóstico genético de HF y en familiares no afectados.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

OBJETIVO 1:

Determinar el impacto del tipo de mutación en el gen del receptor de LDL (alelo nulo/defectuoso), así como los factores de riesgo cardiovascular clásicos en el desarrollo de la enfermedad cardiovascular prematura en pacientes con diagnóstico genético de HF.

Objetivos secundarios:

- 1.1 Determinar la prevalencia de enfermedad cardiovascular prematura (ECVP), el tipo, la edad media de inicio y la frecuencia de un 2º evento cardiovascular en los pacientes con diagnóstico genético de HF.
- 1.2 Describir la frecuencia de los factores de riesgo cardiovascular clásicos y el tipo de mutación en función de la actividad residual del receptor LDL (mutaciones de alelo nulo/defectuoso/desconocido).
- 1.3 Describir las características clínicas de los pacientes en función del tipo de mutación (alelo nulo/defectuoso).
- 1.4 Determinar las variables asociadas al desarrollo de enfermedad cardiovascular prematura.
- 1.5 Determinar el tiempo libre de enfermedad cardiovascular en función del tipo de mutación, así como los factores asociados a un menor tiempo libre de enfermedad.

OBJETIVO 2:

Describir las características basales demográficas, clínicas, terapéuticas y de consecución de objetivos terapéuticos en una cohorte de pacientes con diagnóstico genético de HF.

Objetivos secundarios

- 2.1 Describir las características basales demográficas, clínicas, moleculares (tipo de mutación) y de tratamiento de los casos índices y sus familiares afectos y no afectos incluidos en el estudio de Cohorte de HF.

2.2 Describir el tipo de tratamiento y el tiempo medio de tratamiento (años) y evaluar la consecución de objetivo terapéutico de c-LDL <100 mg/dl de los casos índices y sus familiares afectados.

2.3 Determinar los factores asociados al cumplimiento de objetivo terapéutico de c-LDL <100 mg/dl.

OBJETIVO 3:

Describir la calidad de vida relacionada con la salud en una cohorte de pacientes con diagnóstico genético de HF y en sus familiares no afectados.

Objetivos secundarios:

3.1 Describir y comparar la calidad de vida de los pacientes HF y sus familiares no afectados.

3.2 Analizar la calidad de vida en los pacientes con HF y en sus familiares no afectados en función de la presencia de enfermedad cardiovascular y de los factores de riesgo cardiovascular clásicos (diabetes, hipertensión arterial, consumo de tabaco, obesidad).

3.3 Analizar la calidad de vida de los pacientes con HF y de sus familiares no afectados en función del nivel de actividad física que realizan.

3.4 Determinar los factores predictivos de la calidad de vida relacionada con la salud en los pacientes con HF.

Metodología

Los datos para los trabajos de esta tesis fueron extraídos, por una parte del Registro Español de Hipercolesterolemia Familiar (trabajo 1) y por otra del estudio de cohorte multicéntrico y prospectivo de HF en España (SAFEHEART, SpAnish Familial hypErcHolEsterolaemiA CohoRt STudy) (trabajos 2 y 3).

El Registro Español de Hipercolesterolemia Familiar fue creado en 1999 y coordinado por la Fundación de Hipercolesterolemia Familiar (FHF) y en el que ha participado una red de clínicas de lípidos. Los objetivos del registro son conocer las características clínicas y moleculares de la HF en España. Está constituido por pacientes con diagnóstico genético de Hipercolesterolemia Familiar (HF)^{72,73}. Para su inclusión el paciente debe cumplir criterios clínicos de sospecha de HF, de acuerdo con los criterios diagnósticos propuestos por la Red de Clinicas de Lípidos de Holanda. El registro consta de un cuestionario clínico y muestras biológicas. Los pacientes han dado su consentimiento informado y el registro está aprobado por la Agencia Nacional de Protección de Datos. La base de datos está centralizada en la FHF.

El estudio SAFEHEART (<http://safeheart.cholesterolfamiliar.org/>) es un estudio prospectivo a largo plazo, abierto y multicéntrico, de seguimiento de una cohorte de personas con diagnóstico genético de HF y sus familiares no afectados (mutación negativa), que se realiza con la colaboración de 25 centros hospitalarios de lípidos de España, y está coordinado por la Fundación Hipercolesterolemia Familiar. Los objetivos del estudio son evaluar la morbimortalidad cardiovascular, la efectividad del tratamiento

⁷² Alonso R, Castillo S, Civeira F, Puzo J, de la Cruz JJ, Pocovi M, Mata P. Hipercolesterolemia familiar heterocigota en España. *Med Clin (Barc)* 2002; 118:487-492.

⁷³ Pocovi M, Civeira F, Alonso R, Mata P. Familial hypercholesterolemia in Spain: case-finding program, clinical and genetic aspects. *Semin Vasc Med* 2004;4:67-74.

hipolipemiente y la calidad de vida relacionada con la salud de estos pacientes. El estudio comenzó en el 2004 y hasta finales del año 2013 se han incluido 4.155 casos.

En cada uno de los análisis que se realizan se definen las variables de acuerdo con las guías clínicas vigentes sobre el manejo del paciente con Hipercolesterolemia Familiar y se utilizan las técnicas estadísticas apropiadas para los objetivos.

Trabajo 1

“Enfermedad Cardiovascular en la Hipercolesterolemia Familiar: Influencia del tipo de mutación del receptor LDL y de los factores de riesgo cardiovascular clásicos”

Publicado en: (Alonso R, Mata N, Castillo S et al. *Cardiovascular disease in familial hypercholesterolaemia: influence of low-density lipoprotein receptor mutation type and classic risk factors*. *Atherosclerosis* 2008 Oct;200(2):315-21). Ver Anexo I

Resumen

Objetivo: Determinar el impacto del tipo de mutación en el gen del receptor de LDL (r-LDL) y de los factores de riesgo clásicos en el desarrollo de enfermedad cardiovascular prematura (ECVP) en una amplia muestra de sujetos con diagnóstico genético de Hipercolesterolemia Familiar Heterocigótica (HFH) en España.

Métodología: Estudio transversal en el que se incluyeron 811 pacientes con HF no relacionados entre sí (edad media de $47,1 \pm 14$ años, 383 hombres y 428 mujeres) con un defecto molecular en el gen del receptor de LDL procedentes del Registro Español de HF.

Resultados: La prevalencia de ECVP fue de 21,9% (30,2% en hombres y 14,5% en mujeres, $p < 0,001$). La edad media de aparición de eventos cardiovasculares fue de 42,1 años en hombres y 50,8 años en mujeres. De los pacientes con ECVP, el 59,5% de los hombres y el 27% de las mujeres sufrieron un segundo evento cardiovascular (CV). En el análisis multivariable el sexo masculino, la edad (avanzada), el consumo de tabaco (alguna vez), y el cociente colesterol total/HDL-colesterol (CT/c-HDL) se asociaron significativamente con el desarrollo de ECVP. Se detectaron 220 mutaciones diferentes, implicando una gran heterogeneidad. Los pacientes portadores de una mutación de tipo alelo nulo presentaron una frecuencia significativamente mayor de ECVP y de recurrencia de eventos CV. No se observó ninguna relación entre la ECVP y los niveles de Lp (a) ni del genotipo de Apo E.

Conclusiones: Este estudio confirma la importancia de identificar algunos de los factores de riesgo cardiovascular clásicos como el tabaquismo y el cociente CT/c-HDL, así como el tipo de mutación en el gen del r-LDL con el fin de llevar a cabo un diagnóstico precoz y un tratamiento intensivo para prevenir el desarrollo de enfermedad cardiovascular en pacientes con HF.

INTRODUCCIÓN

La Hipercolesterolemia familiar (HF) es el trastorno monogénico más frecuente y está asociado con el desarrollo de enfermedad cardiovascular (ECV) grave y precoz, afectando a uno de cada 400-500 personas (0,2%) en la población general¹. La HF es una enfermedad muy heterogénea y está causada por mutaciones en el gen que codifica el receptor de las lipoproteínas de baja densidad (r-LDLr); a nivel mundial se han identificado más de 1000 mutaciones hasta la fecha. En el Registro Español de HF se han detectado más de 200 mutaciones diferentes en todo el país².

Varios estudios han demostrado que al menos el 50% de los hombres y el 20% de las mujeres con HF que no reciben un tratamiento hipolipemiante efectivo sufrirá un evento coronario a la edad de 50 años^{3,4}. Además, se ha observado un aumento en el riesgo relativo de muerte por un evento coronaria en pacientes con HF menores de 40 años⁴.

Aunque la HF es una enfermedad monogénica, la incidencia y las características de la ECV de los sujetos afectados varían considerablemente en las diferentes cohortes y países, incluso entre pacientes que comparten la misma mutación^{5,6}. Esto sugiere que otros factores metabólicos, ambientales y genéticos podrían explicar las diferencias en la susceptibilidad de la enfermedad coronaria en estos pacientes^{6,7}. Estudios previos han demostrado resultados contradictorios en relación a algunos de los factores de riesgo cardiovascular (FRCV) clásicos y emergentes así como con el tipo de mutación y su impacto en el desarrollo de ECVP en pacientes con HF⁸⁻¹⁵. Estas diferencias en cuanto a los resultados, pueden estar relacionados con el tamaño muestral utilizado en cada uno de los estudios y los criterios diagnósticos empleados.

Por lo tanto, el objetivo de este estudio fue determinar el impacto del tipo de mutación en el gen r-LDL y de los FRCV clásicos en el desarrollo de la ECVP en una amplia muestra de pacientes españoles con diagnóstico molecular de HF.

METODOLOGÍA

Sujetos

Los sujetos seleccionados para el estudio procedían del Registro Español de HF, que consta de 2.341 registros y está coordinado por la "Fundación Española de Hipercolesterolemia Familiar". Las características principales del registro ya han sido descritas previamente^{2,16}. En resumen, un total de 77 clínicas de lípidos de toda España participaron en el reclutamiento de pacientes con HF utilizando los mismos criterios clínicos y remitiendo al laboratorio central, un cuestionario que incluía datos clínicos de la historia y la exploración del paciente y muestras de sangre de los pacientes con diagnóstico genético. Los médicos asistieron al menos a 3 reuniones de formación, con el fin de homogeneizar los criterios diagnósticos. El diagnóstico genético se realizó a los sujetos con diagnóstico clínico de HF usando una versión adaptada de los criterios clínicos holandeses ("Dutch Lipid Clinic Network Criteria") (Puntuación ≥ 6)¹⁷. Los criterios de inclusión fueron pacientes ≥ 18 años con diagnóstico genético de HF heterocigota no relacionados entre sí. Con el fin de homogeneizar la muestra, los pacientes con diagnóstico de Defecto Familiar de Apolipoproteína B fueron excluidos del análisis. El estudio fue aprobado por un comité ético y se solicitó un consentimiento informado de todos los pacientes participantes antes de su inclusión en el Registro.

Las variables recogidas para la inclusión de los sujetos al Registro de HF fueron: las características demográficas, la historia clínica, el tratamiento hipolipemiente, el examen físico, el perfil lipídico basal previo al inicio del tratamiento y la historia familiar de ECV. Esta información se recogió mediante un formulario estandarizado.

Los FRCV clásicos utilizados fueron los descritos por las Directrices Internacionales¹⁸. La enfermedad cardiovascular se definió por la presencia alguno de los siguientes criterios: (1) Infarto de miocardio probado por al menos 2 de los siguientes criterios: (a) síntomas clásicos (dolor en el pecho > 15 min), (b) cambios seriados específicos en el ECG, (c) elevación de las enzimas cardíacas mas de 2 veces el valor normal, (2) Angina de pecho, diagnosticada por los síntomas clásicos y la combinación de al menos un resultado positivo de los siguientes: (a) prueba de esfuerzo, (b) gammagrafía nuclear, (c) ecocardiograma de esfuerzo con dobutamina (d) estenosis $> 70\%$ en la coronariografía; (3) Angioplastia coronaria transluminal percutanea

(ACTP) o by-pass de la arteria coronaria con injerto (4) Accidente cerebrovascular isquémico demostrado por TAC o RM o ataque isquémico transitorio documentado; (5) Claudicación intermitente definida por los síntomas clásicos y por al menos un resultado positivo de los siguientes: (a) Índice tobillo/brazo $<0,9$ (b) estenosis $> 50\%$ determinado por angiografía o ultrasonido doppler, (6) aneurisma aórtico abdominal; (7) injerto de derivación arterial periférica o angioplastia transluminal percutánea. La ECV se consideró prematura si el primer evento ocurrió antes de los 55 años de edad en los hombres y antes de los 65 años en las mujeres.

Técnicas de laboratorio

Las muestras de sangre se obtuvieron en ayunas de 12 horas. La concentración de colesterol total (CT), triglicéridos (TG) y HDL (c-HDL) se midió por métodos enzimáticos estandarizados en un laboratorio centralizado. La concentración de colesterol LDL (c-LDL) se calculó usando la fórmula de Friedewald. La Lipoproteína (a) (Lpa) se midió utilizando la técnica de nefelometría cinética con anticuerpos policlonales (Beckman, EE.UU.)¹⁹. El genotipo de la Apolipoproteína E se determinó por el método de Hixson y Vernier como se ha descrito previamente²⁰.

Diagnóstico genético molecular

El ADN genómico se aisló a partir de muestras de sangre, usando métodos estándar. Todos los pacientes eran portadores heterocigotos de un defecto genético en el gen del receptor de LDL, asociado a la presencia de hipercolesterolemia. El diagnóstico genético fue realizado utilizando técnicas de biología molecular²¹. Las muestras se analizaron utilizando un microarray o biochip de ADN (Progenika, Bilbao, España) y la secuenciación capilar posterior completa del gen del receptor de LDL utilizando condiciones de PCR multiplex y reacciones de secuenciación^{21,22}. Las muestras que fueron negativas para el microarray de ADN o para la secuenciación se siguieron analizando para la detección de grandes deleciones o inserciones utilizando una metodología de PCR multiplex fluorescente cuantitativa adaptada²³.

Las mutaciones de alelo nulo incluyen: (1) mutaciones puntuales que causan un codón de parada prematuro, (2) mutaciones de sentido incorrecto que afectan la quinta repetición rica en cisteína en el dominio de unión al ligando del gen del r- LDL

(mutación clase 2A); (3) pequeñas delecciones o inserciones que causan un cambio de pauta y producen un codón de parada prematuro y (4) grandes reordenamientos.

Las mutaciones de alelo defectuoso incluyen el resto de mutaciones puntuales y de pequeñas delecciones e inserciones en pauta.

Análisis estadístico

Todos los análisis estadísticos se realizaron utilizando el Statistical Package for Social Sciences (SPSS v13.0, Chicago, IL, EE.UU.).

Inicialmente se llevó a cabo un análisis descriptivo utilizando el número de casos y los porcentajes para las variables cualitativas, y la media y la desviación estándar para las variables cuantitativas con una distribución normal. Para las variables cuantitativas con una distribución no normal, se estimaron la mediana y el rango intercuartílico.

Las comparaciones de frecuencias entre variables cualitativas se realizaron mediante la prueba de Chi-cuadrado. Los valores medios de las variables cuantitativas se compararon mediante la t de Student para datos independientes, mientras que las medianas se compararon mediante el test no paramétrico de la mediana.

Para determinar las variables asociadas de forma independiente a la ECVP (variable dependiente) se realizó un análisis de regresión logística (stepwise) incluyendo en el modelo aquellas variables que fueron significativas en el análisis bivariado así como todas aquellas de interés clínico y epidemiológico para el estudio. La relación entre las variables se consideró estadísticamente significativa si el valor de $p < 0,05$. La magnitud de la asociación se estimó mediante la odds ratio (OR) con un intervalo de confianza (IC) del 95%.

Para determinar el tiempo de supervivencia libre de ECVP, en función del tipo de mutación (alelo nulo/defectuoso), se utilizó la metodología de las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier, utilizando como límites de edad los 55 años para los hombres y los 65 años para las mujeres (edad a la que se considera prematura la ECV). Las curvas de supervivencia en función del tipo de mutación, se compararon con el Test de Breslow y se estratificaron por sexo. Posteriormente se realizó un modelo de

regresión logística de Cox para analizar las variables que se asociaron de forma independiente con el tiempo de supervivencia libre de ECVP.

Para el análisis multivariado y para las Curvas de Kaplan-Meier solo se utilizaron las categorías de tipo de mutación de alelo nulo versus defectuoso (se excluyó la categoría de alelo desconocido). Las variables cuantitativas de perfil lipídico (CT, c-HDL, TG, c-LDL y cociente CT/c-HDL) utilizadas para el análisis estadístico fueron los valores basales recogidos a la inclusión de los sujetos.

RESULTADOS

1.1 Características basales de los sujetos con HF incluidos en el estudio

El número total de sujetos con diagnóstico genético de HF (pertenecientes a familias diferentes) incluidos en el análisis fue de 811: 383 hombres (47,2%) y 428 mujeres (52,8%). Las características clínicas y bioquímicas se muestran en la Tabla 1.

La edad media de los sujetos con HF a la inclusión fue de 45,5 años para los hombres y 48,4 años para las mujeres (rango: 18 a 83 años) ($p < 0,005$). Al realizar un análisis descriptivo estratificado por sexo, se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre hombres y mujeres en relación al consumo de tabaco (mayor frecuencia de exfumadores entre los hombres) ($p < 0,001$), hipertensión (mayor frecuencia entre las mujeres) ($p < 0,01$), el diámetro de cintura (mayor diámetro entre los hombres) ($p < 0,001$), los niveles de CT (niveles superiores entre las mujeres) ($p < 0,05$), c-HDL (niveles superiores entre las mujeres) ($p < 0,001$), triglicéridos (niveles superiores entre los hombres) ($p < 0,001$) y en el cociente CT/c-HDL (niveles superiores entre los hombres) ($p < 0,001$).

La media de los niveles de c-LDL a la inclusión en el registro fue de 220 (D.E: $\pm 67,2$ mg/dl) y no hubo diferencias estadísticamente significativas en función del sexo (datos no mostrados).

Más del 80% de los sujetos estaban recibiendo terapia hipolipemiente a su inclusión (668 casos de 774; faltaban datos en 37 casos). Las estatinas fueron los fármacos hipolipemiantes más frecuentemente utilizados y menos de 30% de los pacientes

estaban recibiendo la dosis más alta (80 mg / día) de simvastatina o atorvastatina en monoterapia o en combinación con resinas.

Tabla 1. Características basales de los sujetos con diagnóstico genético incluidos en el estudio (N=811)

	Total 811	Hombres 383 (47.2)	Mujeres 428 (52.8)	P
Edad	47.1 ± 14	45.5 ± 13.3	48.4 ± 14.4	0.004
ECV (%) ^(a)	21.9	30.2	14.5	0.000
Consumo tabaco(%)				
Actuales	20.3	20.0	20.5	0.000
Ex-fumadores	26.1	42.4	11.4	
No fumadores	53.6	37.6	68.1	
Hipertensión (%)	15.3	11.6	18.7	0.008
Diabetes Mellitus (%)	3.5	3.5	3.4	0.938
IMC (Kg/m ²) ^b	26.4 ± 4.5	26.6 ± 3.7	26.1 ± 5.1	0.122
Diámetro cintura (cm)	87.5 ± 12.9	93.4 ± 10.2	82.6 ± 13	0.0001
Xanthomas (%)	28.5	30.3	26.8	0.275
TC (mg/dL) ^b	417.2 ± 84.3	409.3 ± 74.7	424.3 ± 91.6	0.014
TG (mg/dL) ^c	106.0 (80.0-145.0)	113.5 (88.7 – 153.2)	100.0 (72.0 – 139.0)	0.000
c-HDL (mg/dL) ^b	52 ± 14.6	46.5 ± 12.6	57 ± 14.5	0.000
c-LDL (mg/dL) ^b	335.9 ± 79.8	330.9 ± 71.3	340.5 ± 86.5	0.126
Cociente TC/c-HDL-C ^b	8.6 ± 3.3	9.4 ± 3.5	7.9 ± 3.0	0.000
Lp(a) (mg/dL) ^c	29.5 (11.7-67.7)	28.6 (13.0 – 62.2)	30.9 (9.3 – 73.8)	0.350
Tipo de mutación LDL-r (nulo/defectuoso/ desconocido)	(30.8/56.1/ 13)	(32.7/54.7/12.6)	(29.1/ 57.5/13.5)	0.537
Genotipo ApoE (E2/E3/E4)	(5.0/75.4/19.6)	(3.4/78.5/18.0)	(6.3/72.7/21.0)	0.204

(a) Datos de 776 sujetos; (b) Resultados expresados como media ± Desviación Estándar (DE); (c) Resultados expresados como mediana y rango intercuartílico. ECV: Enfermedad Cardiovascular; IMC: Índice de Masa Corporal; HDL-C: colesterol transportado por lipoproteínas de alta densidad; LDL-C: colesterol transportado por lipoproteínas de baja densidad; Lp(a): Lipoproteína (a). Los valores del perfil lipídico corresponden a las cifras más altas detectadas sin tratamiento hipolipemiante.

1.2 Enfermedad Cardiovascular y factores de riesgo cardiovascular clásicos.

Los datos de enfermedad cardiovascular no estaban disponible en 35 sujetos. La prevalencia global de ECVP fue de 21,9% y fue significativamente mayor en hombres (30,2% en hombres frente al 14,5% en mujeres, $p < 0,001$). El primer evento CV ocurrió 8 años antes en los hombres que en las mujeres (42,1 años frente a 50,8 años, respectivamente, $p < 0,001$). (Tabla 2).

El evento cardiovascular más frecuente (primer evento) fue la enfermedad coronaria, con una frecuencia de más del 80%. El infarto de miocardio fue el primer evento más frecuente en hombres (57,7%) y la angina de pecho en las mujeres (50,9%).

Aproximadamente el 60% de los varones y el 27% de las mujeres tuvieron un segundo evento CV ($p < 0,05$), 1-3 años después del primero. La historia familiar de ECVP en familiares de primer grado estaba presente en el 44,4%, y la edad media de inicio fue de $47,4 \pm 9,6$ años.

Tabla 2. Características de la Enfermedad Cardiovascular (ECV) en los pacientes con HF.

	Total	Males	Females	P
ECV N (%)	170 (21.9)	111(30.2)	59 (14.5)	0.0001
Edad de aparición del 1º evento cardiovascular ^(a)	45.2±9.8	42.1±7.8	50.8 ± 10.7	0.0001
Tipo de evento cardiovascular N (%)				0.0001
IAM	77 (45.3)	64(57.7)	13(22.0)	
Angina	66 (38.9)	36 (32.4)	30(50.9)	
Enf. arterial periférica	13 (7.6)	6(5.4)	7(11.9)	
Ictus	14 (8.2)	5(4.5)	9(15.3)	
Recurrencia de ECV N (%)	82/170 (48.2%)	66/111 (59.5%)	16/59 (27.1%)	0.041
Type of second event N(%)				0.041
Bypass Coronario/ACTP	63 (76.9)	53 (80.3)	10 (62.5)	
Cardiopatía isquémica	14 (17.1)	10 (15.2)	4 (25.0)	
Otras enf. vasculares	5 (6.1)	3 (4.5)	2 (12.6)	
ECV en familiares de 1er grado N(%)	75 (44.4%)	48 (43.6)	27(45.8)	0.791

ECV, enfermedad cardiovascular; IAM, Infarto Agudo de Miocardio; PAD, Peripheral Arterial Disease; ACTP, angioplastia percutánea;

^(a) Datos expresados como media y desviación estándar (DE)

El análisis de regresión logística binaria mostró que los factores de riesgo más importantes asociados al desarrollo de ECVP en esta población fueron el sexo masculino (OR = 1,98, IC 95%: 1,09-3,56), el consumo de tabaco (OR = 1,80, IC 95%: 1,03-3,16), un mayor cociente CT/c-HDL (OR = 1,26, IC del 95%: 1,01- 1,58) y la edad (OR = 1,05, IC 95%: 1,2-1,7). En los hombres, los predictores de ECVP fueron el consumo de tabaco (OR = 2,93, IC 95%: 1,34 a 6,37), la presencia de una mutación de alelo nulo (OR = 2,09, IC 95%: 0,104 a 04,21) y la edad (OR = 1,04, IC 95%: 1,1-1,7). En las mujeres, los predictores de ECVP fueron un mayor cociente TC/c-HDL (OR = 1,67, IC del 95%: 1,08- 2,60), menores niveles de c-HDL (OR = 1,07; IC 95%: 1,01-1,13) y la edad (OR = 1,06; IC del 95%: 1,2 a 1,10) (Tabla 3).

Tabla 3. Predictores de Enfermedad Cardiovascular en sujetos con diagnóstico genético de HF. Análisis de Regresión logística binaria.

Total	OR Ajustada	I.C 95%	P
Sexo (Hombres/mujeres)	1.98	(1.09 - 3.56)	0.023
Fumadores/no fumadores	1.80	(1.03 - 3.16)	0.039
cociente TC/HDL-C	1.26	(1.01 - 1.58)	0.041
Edad	1.05	(1.02 - 1.07)	0.000
Hombres			
Fumadores/no fumadores	2.93	(1.34 - 6.37)	0.007
Tipo de mutación (nula/defectuosa)	2.09	(1.04 - 4.21)	0.040
Edad	1.04	(1.01 - 1.07)	0.005
Mujeres			
Cociente TC/HDL-C	1.67	(1.08 - 2.60)	0.022
HDL-C	1.07	(1.01 - 1.13)	0.023
Edad	1.06	(1.02 - 1.10)	0.003

Variables incluidas en el modelo: Enfermedad cardiovascular (como variable dependiente) y como variables independientes: edad, sexo, tabaco (fumador actual/ex-fumador y No fumador), Hipertension, IMC, historia familiar de Enfermedad Cardiovascular, Lp(a), genotipo apo E, tipo de mutación, perfil lipídico pre-tratamiento (LDL-C, HDL-C, Triglicéridos, TC/HDL-C).

1.3 Análisis molecular y efecto del tipo de mutación en la Enfermedad Cardiovascular.

En el análisis molecular del gen del receptor LDL se han detectado un total de **204 mutaciones** puntuales diferentes y 16 grandes reordenamientos; 13 de ellos corresponden a nuevas mutaciones. Las 10 mutaciones más frecuentes representan el 31,5% del total, lo que confirma el alto grado de heterogeneidad genética en la población española con diagnóstico de FH (Tabla 4).

En relación a la actividad residual del receptor de LDL mutado, 248 pacientes tenían mutaciones clasificados como de alelo nulo, 451 como alelo defectuoso y en los restantes 112 sujetos la actividad residual era desconocida.

Tabla 4. Mutaciones más frecuentes del Registro español de HF.

Exon	Cambio nucleotido	Efecto estimado	N (%)
3	c.313+1G>C c.274C>G	Splicing defect + p.Q71E LBD	44 (5.4)
9	c.1342C>T	Stop codon p.Q427X	32 (3.9)
I12	c.1845+1G>C	Splicing defect	31 (3.8)
4	Q133X	Stop codon p.Q133X	29 (3.6)
17 + 11	c.2393_2401del9 M073	In frame p.L778_F780del + p.N543H EGFPHD	25 (3.1)
Prom.	c.(-135) C>G	Modified transcriptional activity	23 (2.8)
9	c.1197_1205del9	In frame p.Y379_F381del	18 (2.2)
I16	c.2389+4G>A	Unknown	18 (2.2)
6 + 1	c.829G>A + c.12G>A	p.E256K LBD + Stop codon p.W(-18)X	18 (2.2)
I9	c.1358+1G>A	Splicing defect	18 (2.2)

Prom: Promoter; LBD: Ligand binding domain; EGFPHD: EGF precursor homology domain; MSD: Membrane spanning domain.

Los pacientes portadores de la mutación de tipo alelo nulo se caracterizaron por tener una mayor frecuencia de ECV (OR = 1,68; IC 95%: 1.10-2.40, $p < 0,01$), mayor recurrencia de eventos CV ($p < 0,05$) y mayor frecuencia de antecedentes familiares de ECV en familiares de primer grado (OR = 1,67, IC 95%: 1.20-2.30, $p < 0,01$), así como valores significativamente superiores en el cociente CT/c-HDL ($p < 0,05$) en comparación con los pacientes portadores de mutaciones de alelo defectuoso. No hubo diferencias estadísticamente significativas en relación al sexo, la edad del evento cardiovascular, el IMC, los xantomas, CT, c-LDL y c-HDL entre ambos tipos de mutación (Tabla 5).

Tabla 5. Características de los pacientes con HF en función del tipo de mutación.

N (%)^a	Mutación Nula 248 (35.5%)	Mutación defectuosa 451 (64.5%)	P
Hombres	50.8%	46.7%	0.294
Mujeres	49.2%	53.3%	
Edad ^b	47.4 ± 14.2	46.9 ± 13.9	0.670
BMI (Kg/m ²) ^b	26.2 ± 4.5	26.6 ± 4.8	0.356
Xanthomas	28.4%	27.8%	0.866
Enf.Cardiovascular (ECV) (%)	27.2%	18.2%	0.006
Edad 1er evento cardiovascular ^b	44.9 ± 9.1	45.2 ± 9.5	0.318
% Recurrencia de ECV	53.1%	48.1%	0.041
ECV (%) en familiares de 1er grado	48.3%	35.9%	0.002
TC (mg/dL) ^b	419.9 ± 77.4	411.2 ± 78	0.167
HDLc (mg/dL) ^b	50,3 ± 13.4	52.7 ± 14.8	0.066
TG (mg/dL) ^c	110.0 (84.0 – 144.5)	100.0 (79.0 – 138.0)	0.065
LDL-C (mg/dL) ^b	339.6 ± 69.8	330.0 ± 72.3	0.129
Cociente TC/HDL-C ^b	8.9 ± 3.3	8.3 ± 2.9	0.046

(a) N= 699 pacientes con mutaciones en el rLDL de actividad residual conocida (de tipo nula o defectuosa). Se excluyeron del análisis aquellos casos con mutaciones funcionales pero de actividad desconocida. (b) Datos expresados como media y desviación estandar (DE); (c) Datos expresados como mediana y rango intercuartílico.

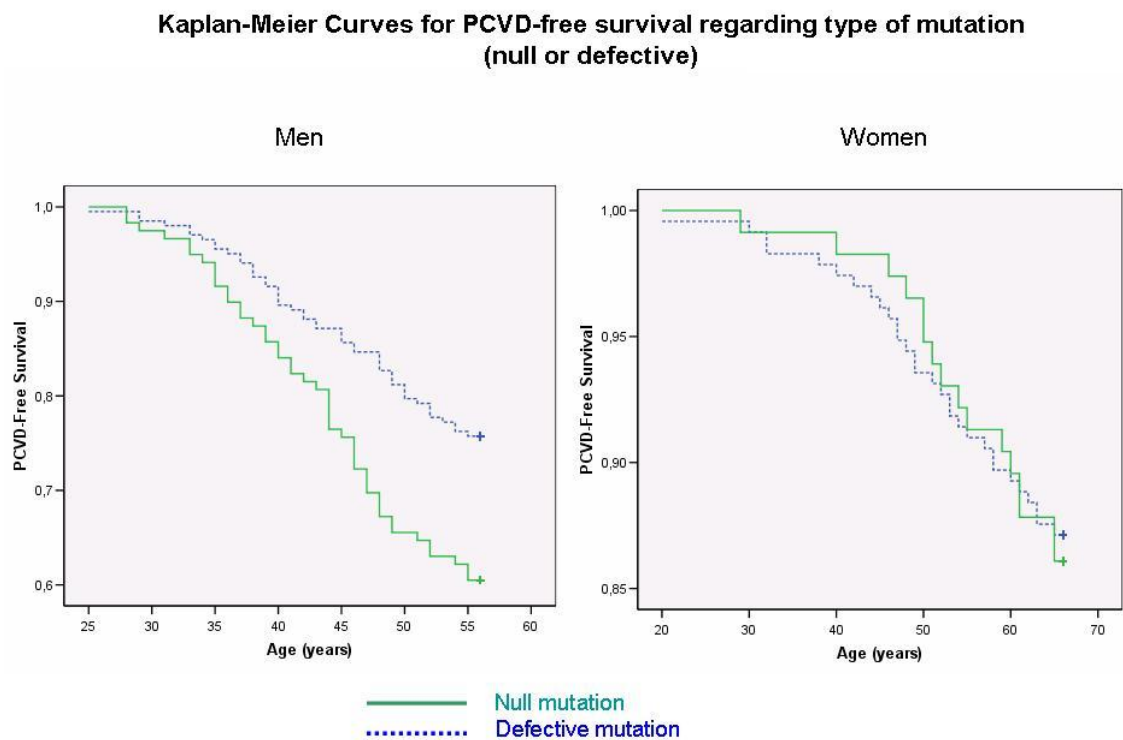
Las curvas de Kaplan-Meier se realizaron para determinar el tiempo de supervivencia libre de ECVP en función del tipo de mutación (de alelo nulo vs. defectuosos).

El test de Breslow, mostró diferencias estadísticamente significativas entre el tipo de mutación en los hombres ($p < 0,01$), pero no en las mujeres ($p = 0,8$) (Fig. 1). En los hombres, la media de tiempo de supervivencia libre de ECVP fue de 51 años para los portadores de mutaciones de alelo nulos y de 53 años para los portadores de mutaciones de alelo defectuoso ($p < 0,01$). Esto implica que casi un 80% (aprox. >75%)

de los hombres portadores de una mutación de alelo defectuoso todavía no ha desarrollado un evento CV a la edad de 55 años, mientras que este porcentaje de supervivencia libre de evento CV disminuye a un 60% en el caso de los hombres portadores de una mutación de alelo nulo de la misma edad.

En el caso de las mujeres, no hubo diferencias estadísticamente significativas en cuanto al tiempo libre de ECVP en función del tipo de mutación, siendo la frecuencia de supervivencia libre de ECVP a la edad de 65 años de un 86% en el caso de portadoras de alelo nulo y de un 87% en portadoras de alelo defectuoso.

Figura. 1. Curvas de tiempo de supervivencia libre de ECVP de Kaplan–Meier en hombres (izquierda) y en mujeres (derecha) con mutación del receptor de LDL de tipo alelo nulo (línea continua) y defectuoso (línea con puntos).



El análisis multivariante de regresión de Cox mostró que las variables que se relacionaron de forma independiente con un menor tiempo de supervivencia libre de ECVP en los hombres fueron la presencia de mutación de alelo nulo (OR= 1,84; IC del 95%: 1,18 a 2,89), la edad (OR = 1,02, IC 95%: 1,004-1,03) y el consumo de tabaco (OR = 2,28, IC del 95%: 1,33 a 3,92), tras ajustar por HDL, LDL e índice CT/HDL. En las mujeres, los predictores de un menor tiempo de supervivencia libre de enfermedad

fueron la edad (OR = 1,046, IC del 95%: 01.01 a 01.07), los niveles menores de HDL-C (OR = 1,04, IC 95%: 1,00-1,08) y un mayor cociente de CT/HDL-C (OR = 1,40, IC 95%: 1.08-1.81) tras ajustar por tipo de mutación, consumo de tabaco y LDL.

DISCUSIÓN

Al tratarse de un estudio trasversal que analiza una gran población de pacientes no relacionados entre sí con diagnóstico genético definitivo de HF y reclutados en todo el territorio español, no existe la posibilidad de incluir a pacientes con hipercolesterolemia severa debida a otras causas (sesgo de malaclasificación); también se minimiza por tanto el sesgo de selección de poblaciones o comunidades genéticamente aisladas, al ser una muestra procedente de todo el país.

En esta población, la prevalencia global de ECV fue de un 21,9%, lo que confirma que el riesgo de enfermedad arterial coronaria (EAC) en pacientes con HF es extremadamente elevado en comparación con la prevalencia de la población general de España, que se estima en un 2,6% para el mismo rango de edad²⁴. Sin embargo, la prevalencia de ECV en esta población de HF es inferior a la observada en pacientes con HF procedentes de otros países occidentales, que oscila entre un 30%-39%^{8,9,11,12,14}. No obstante, es difícil establecer comparaciones entre nuestra población y la de otros estudios porque hay diferencias importantes en los criterios empleados para el diagnóstico de HF (la mayoría de los estudios europeos previamente citados incluyeron pacientes con diagnóstico clínico de HF), las diferentes prevalencias poblacionales de ECV y de FRCV de cada país y el diferente acervo genético de la HF en cada población. Además de estas diferencias metodológicas, algunos factores ambientales también podría explicar en parte la diferentes prevalencia de ECV entre los países. Un posible factor modulador podría ser la dieta mediterránea, enriquecida en grasas monoinsaturadas (aceite de oliva). Esta dieta ha demostrado tener efectos beneficiosos sobre los factores de riesgo cardiovascular y también tiene otras propiedades antiaterogénicas más allá del efecto sobre los niveles de lípidos²⁵. Estos efectos podrían contribuir a reducir la incidencia de acontecimientos cardiovasculares en la población general y en los pacientes españoles que sufren HF.

Aunque hay algunas diferencias en la edad media de aparición de la ECV, los resultados de este estudio son similares a los descriptors en otros estudios, que muestran que el desarrollo de la ECV en los hombres es más precoz y más grave que en las mujeres⁹, probablemente debido a las diferencias detectadas en el perfil lipídico (los hombres tuvieron niveles inferiores de c-HDL y un mayor cociente de CT/c-HDL) y en la mayor prevalencia de fumadores entre los hombres.

En el análisis multivariado, el sexo masculino, el consumo de tabaco, el cociente CT/c-HDL y la edad fueron los factores predictores más importantes para el desarrollo de la ECV en sujetos con HF. Estos resultados son consistentes con otros estudios de corte transversal que muestran que los FRCV clásicos son importantes predictores de ECV en estos pacientes^{9,11}.

En nuestro estudio, el c-HDL fue un buen predictor de ECV en las mujeres, pero no así en los hombres; sin embargo el cociente CT/c-HDL fue un buen predictor en ambos sexos, lo que sugiere una influencia específica de género en las lipoproteínas (HDL) sobre la enfermedad coronaria, como se ha demostrado anteriormente en otros estudios^{8,12,26,27}. Sin embargo, debido al pequeño número de eventos CV que ocurren en las mujeres, el poder estadístico para identificar los predictores en este subgrupo es probablemente menor que en los hombres. Otros estudios han demostrado sin embargo que los niveles bajos de c-HDL actúan como un poderoso factor de riesgo para EAC en ambos sexos^{11,27}.

En España, un estudio llevado a cabo en una pequeña muestra de pacientes con diagnóstico genético de HF procedentes de una región específica del país, mostró que los niveles de c-HDL y del cociente CT/c-HDL-C representaron los factores de riesgo coronario más importantes, independientemente del tipo de mutación²⁶. Recientemente, se han publicado pruebas concluyentes de los efectos protectores de los niveles elevados de c-HDL contra la progresión de la aterosclerosis carotídea en pacientes con HF²⁸, lo que sugiere que incluso en la HF, un trastorno que cursa con niveles muy elevados de c-LDL, los niveles de c-HDL tienen la misma importancia que en la población general.

En lo que respecta a otros FRCV emergentes, como los niveles de homocisteína, la proteína C-reactiva y la lipoproteína (a) (Lp (a)), la mayoría de los estudios no han

demostrado ninguna relación entre ellos y el desarrollo de ECVP en pacientes con HF^{10,11}. En nuestro estudio, los niveles de Lp (a) y el genotipo ApoE no se asociaron con el desarrollo de EAC, ni siquiera en los pacientes con HF más jóvenes.

Los efectos del tipo de mutación en los niveles de lipoproteínas y en el riesgo de ECV han sido analizado previamente con resultados contradictorios^{8,14,15,22}. En nuestro estudio, aunque existe una importante heterogeneidad molecular, la prevalencia de la ECVP y la recurrencia de los eventos en pacientes portadores de una mutación de alelo nulo fue de 1,7 veces mayor que en aquellos pacientes portadores de mutaciones de alelo defectuoso. Estos resultados están en línea con otros estudios que han demostrado un riesgo muy alto de desarrollo de ECVP en pacientes adultos portadores de mutaciones graves¹⁴ y también en niños con HF²⁹.

En nuestro estudio se encontraron diferencias en el riesgo cardiovascular en función del tipo de mutación, presentando los portadores de una mutación nula mayor riesgo de ECV frente a los portadores de mutaciones defectuosas. Este resultado no se pudo explicar por diferencias en los niveles de lipoproteínas, excepto por un discreto pero significativo aumento en el cociente CT/c-HDL en los portadores de mutaciones nulas frente a los portadores de mutaciones defectuosas. Por otra parte, los familiares de primer grado de los pacientes con mutaciones de alelo nulo mostraron un mayor riesgo de ECV, lo que sugiere que otros factores familiares de riesgo adicionales podría contribuir a la carga de ECV en la HF.

Debido a la gran heterogeneidad molecular encontrada en España y con el fin de establecer un análisis preciso del impacto del tipo específico de mutación en el gen del r- LDL en el riesgo cardiovascular, es necesario llevar a cabo un estudio de cohorte con un seguimiento a largo plazo, incluyendo una muestra representativa de los pacientes que comparten la misma mutación

Utilidad práctica de los resultados

Nuestros resultados confirman un fracaso en la prevención de la enfermedad cardiovascular en pacientes españoles con HF. Esto se podría explicar en parte por un diagnóstico tardío de la enfermedad, un infratratamiento con fármacos hipolipemiantes y un manejo inadecuado del resto de factores de riesgo cardiovascular como el

tabaquismo. En este estudio, la mayoría de los pacientes estaban recibiendo tratamiento con estatinas a la inclusión, sin embargo, los niveles de c-LDL estaban muy lejos de alcanzar el objetivo terapéutico propuesto para la HF³⁰. Por lo tanto, es necesario utilizar una terapia hipolipemiente más agresiva con el fin de reducir los niveles de c-LDL a más del 45%³¹.

Por otra parte y con el fin de proporcionar un diagnóstico precoz, el desarrollo de una estrategia de búsqueda de casos y un posterior programa de cribado en cascada familiar mediante el uso del diagnóstico genético^{22,32,33} es un método costo-efectivo y factible en la práctica clínica^{34,35}. El diagnóstico de estos pacientes permitirá un enfoque multifactorial especialmente orientado a los cambios en los hábitos alimenticios, la deshabituación tabáquica y a un incremento en la actividad física realizada con el fin de prevenir el desarrollo de enfermedad cardiovascular.

Conclusión

En esta amplia muestra de pacientes con diagnóstico genético de HF, se observa que además del tipo de mutación, los FRCV clásicos, como el tabaquismo y el cociente CT/c-HDL representan una parte muy importante del riesgo de desarrollo de ECV. Estos resultados apuntan a que la detección genética precoz de sujetos con HF es esencial para poder aplicar las estrategias de intervención precoz basadas en los cambios de estilo de vida y en el inicio de una terapia hipolipemiente eficaz que impedirá el desarrollo futuro de ECV prematura.

BIBLIOGRAFÍA

1. Goldstein JL, Hobbs HH, Brown MS. Familial hypercholesterolemia. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. Editores. New York, NY: McGraw-Hill; 2001; 2863-913.
2. Pocovi M, Civeira F, Alonso R, Mata P. Familial hypercholesterolemia in Spain: case-finding program, clinical and genetic aspects. *Semin Vasc Med* 2004;4:67-74.
3. Slack J. Risks of ischaemic heart-disease in familial hyperlipoproteinaemic states. *Lancet* 1969;2:1380-2.
4. Scientific Steering Committee on behalf of the Simon Broome Register Group. The risk of fatal coronary heart disease in familial hypercholesterolaemia. *BMJ* 1991;303:893-6.
5. Thompson GR, Seed M, Niththyananthan S, et al. Genotypic and phenotypic variation in familial hypercholesterolaemia. *Arteriosclerosis* 1989;9:175-80.
6. Sijbrands E, Westendorp R, Defesche J, de Meier PH, Smelt A, Kastelein J. Mortality over two centuries in large pedigree with familial hypercholesterolaemia: family tree mortality study. *BMJ* 2001;322:1019-23.
7. Jansen A, van Aalst-Cohen E, Tanck M, et al. Genetic determinants of cardiovascular disease risk in familial hypercholesterolaemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25:1475-81.
8. Ferrieres J, Lambert J, Lussier-Cacan S, Davignon J. Coronary artery disease in heterozygous familial hypercholesterolaemia patients with the same LDL receptor gene mutation. *Circulation* 1995;92:290-5.
9. Jansen AC, van Aalst -Cohen ES, Tanck MW, et al. The contribution of classical risk factors to cardiovascular disease in familial hypercholesterolaemia: data in 2400 patients. *J Intern Med*. 2004;256:482-90.
10. Mozas P, Castillo S, Reyes G, et al. Apo E genotype is not associated with cardiovascular disease in heterozygous subjects with Familial Hypercholesterolaemia. *Am Heart J*, 2003;145:999-1005.
11. Neil HA, Seagroatt V, Betteridge D, et al. Established and emerging coronary risk factors in patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia. *Heart* 2004;90:1431-7.
12. Humphries SE, Whittall RA, Hubbart CS, et al. Simon Broome Familial Hyperlipidaemia Register Group and Scientific Committee. Genetic causes of familial hypercholesterolaemia in UK patients: relation to plasma lipid levels and coronary heart disease risk. *J Med Genet* 2006; 43: 943-9.
13. Gaudet D, Vohl MC, Couture P, Moorjani S, Tremblay G, Perron P, Gagne C, Despres JP. Contribution of receptor negative versus receptor defective mutations in the LDL-receptor gene to angiographically assessed coronary artery disease among young (25–49 years) versus middle-aged (50–64years) men. *Atherosclerosis* 1999;143:153–61.

14. Bertolini S, Cantafora A, Aversa M, et al. Clinical expression of familial hypercholesterolaemia in clusters of mutations of the LDL receptor gene that cause a receptor-defective or receptor-negative phenotype. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20:41-52.
15. Umans-Eckenhausen MA, Sijbrands EJ, Kastelein JJ, Defesche JC. Low-density lipoprotein receptor gene mutations and cardiovascular risk in a large genetic cascade screening population. *Circulation*. 2002;106:3031-6.
16. Mata P, Alonso R, Castillo S, Pocovi M. MEDPED and the Spanish Familial Hypercholesterolaemia Foundation. *Atherosclerosis (Suppl)*. 2002;2(3):9-11
17. Defesche J. Familial Hypercholesterolaemia. In: Betteridge DJ (ed), *Lipids and Vascular Disease*. London, UK: Martin Dunitz Ltd; 2000. P65-76.
18. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. (Adult Treatment Panel III): *JAMA* 2001;285:2486-97.
19. Marcovina SM, Albers JJ, Scanu AM, et al. Use of a reference material proposed by the International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory medicine to evaluate analytical methods for the determination of plasma lipoprotein (a). *Clin Chem* 2000; 46:1956-67.
20. Hixson J, Vernier D. Restriction isotyping of human apolipoprotein E by gene amplification and cleavage with HhaI. *J Lipid Res*. 1990;31:545-8.
21. Mozas P, Castillo S, Tejedor D, et al. Molecular characterization of familial hypercholesterolaemia in Spain: identification of 39 novel and 77 recurrent mutations in LDLR. *Hum Mutat* 2004;24:187.
22. Tejedor D, Castillo S, Mozas P, et al. Reliable Low-Density DNA Array Based on Allele-Specific Probes for Detection of 118 Mutations Causing Familial Hypercholesterolaemia *Clin Chem*. 2005; 51:1137-44.
23. Heath KE, Day IN, Humphries SE. Universal primer quantitative fluorescent multiplex (UPQFM) PCR: a method to detect major and minor rearrangements of the low-density lipoprotein receptor gene, *Journal of Medical Genetics* 2000 37:272-80.
24. Baena JM, del Val Garcia JL, Tomas J, et al. Cardiovascular disease epidemiology and risk factors in primary care. *Rev Esp Cardiol* 2005; 58:367-73.
25. Lopez-Miranda J, Badimon L, Bonanome A, Lairon D, Kris-Etherton PM, Mata P, Perez-Jimenez F. Monounsaturated fat and cardiovascular risk. *Nutr Rev*. 2006; 64:S2-S12.
26. Real JT, Chaves FJ, Martinez-Uso I, Garcia-Garcia AB, Ascaso JF, Carmena R. Importance of HDL cholesterol levels and the total/ HDL cholesterol ratio as a risk factor for coronary heart disease in molecularly defined heterozygous familial hypercholesterolaemia. *Eur Heart J*. 2001;22:465-71.

27. Hill JS, Hayden M, Frohlich J, Pritchard P. Genetic and environmental factors affecting the incidence of coronary artery disease in heterozygous familial hypercholesterolaemia. *Arterioscler Thromb* 1991;11:290-7.
28. Junyent M, Cofan M, Nuñez I, Gilabert R, Zambon D, Ros E. Influence of HDL cholesterol on preclinical carotid atherosclerosis in familial hypercholesterolaemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2006;26:1107-13.
29. Koeijvoets K, Rodenburg J, Hutten B, Wiegman A, Kastelein J, Sijbrands E. Low-density lipoprotein receptor genotype and response to pravastatin in children with familial hypercholesterolaemia: substudy of an intima-media thickness trial. *Circulation* 2005;112:3168-73.
30. International Panel on Management of Familial Hypercholesterolaemia. Guidelines for the diagnosis and management of heterozygous familial hypercholesterolaemia. *Atherosclerosis*. 2004;173:55-68.
31. Smilde TJ, Wissen S, Wollersheim H, Trip MD, Kastelein JJ, Stalenhoef AF. Effect of aggressive versus conventional lipid lowering on atherosclerosis progression in familial hypercholesterolaemia (ASAP): a prospective, randomised, double-blind trial. *Lancet* 2001;357:577-81.
32. Umans-Eckenhausen MA, Defesche JC, Sijbrands EJ, Scheerder RL, Kastelein JJ, Review of first 5 years of screening for familial hypercholesterolaemia in the Netherlands. *Lancet*. 2001;357:165-8.
33. van Aalst-Cohen E, Jansen A, Tanck M, et al. Diagnosing familial hypercholesterolaemia: the relevance of genetic testing. *Eur Heart J* 2006;27:2240-46.
34. Wonderling D, Umans-Eckenhausen MA, Marks D, Defesche JC, Kastelein JJ; Thorogood M. Cost-effectiveness analysis of the genetic screening program for familial hypercholesterolaemia in The Netherlands. *Semin Vasc Med*. 2004;4:97-104.
35. Leren TP. Cascade genetic screening for familial hypercholesterolaemia. *Clin Genet* 2004;66:483-7.

Trabajo 2

“Características clínicas y evaluación del tratamiento hipolipemiante en el estudio longitudinal de Cohorte de la Hipercolesterolemia Familiar en España (SAFEHEART)”

Publicado en: (Mata N, Alonso R, Badimón L et al. *Clinical characteristics and evaluation of LDL-cholesterol treatment of the Spanish Familial Hypercholesterolemia Longitudinal Cohort Study (SAFEHEART)*. *Lipids Health Dis* 2011;10:94). Ver Anexo II

Resumen

Objetivo: Los pacientes con Hipercolesterolemia Familiar (HF) tienen un elevado riesgo de desarrollar una enfermedad coronaria prematura (ECP). A pesar del uso de estatinas, la mayoría de los pacientes no logran alcanzar un objetivo óptimo de colesterol LDL (c-LDL). Los objetivos de este estudio son describir las características basales y evaluar la terapia hipolipemiante de los pacientes con HF reclutados en el estudio longitudinal de cohorte de la hipercolesterolemia Familiar en España (SAFEHEART).

Métodología: Estudio transversal de los casos incluidos en el estudio de cohorte de la HF en España. Las variables recogidas a través de cuestionarios específicos fueron de tipo sociodemográfico, de estilos de vida y datos clínicos y terapéuticos. Se obtuvieron muestras de sangre para el análisis del perfil lipídico y el diagnóstico genético. El test genético para la detección de HF se realizó mediante un biochip de ADN.

Resultados: Se analizaron los datos de 1852 sujetos (47,5% varones) mayores de 19 años: 1262 (68,1%, con una edad media 45,6 años) tenían diagnóstico genético positivo para la HF y 590 (31,9%, con una edad media de 41,3 años) no tenían la enfermedad (diagnóstico genético negativo). La enfermedad cardiovascular estuvo presente en el 14% de los pacientes con HF y en el 3,2% de los familiares no afectados ($p < 0,001$), y fue significativamente mayor en los pacientes portadores de una mutación nula en comparación con los portadores de una mutación defectuosa (14,87% frente a 10,6%, respectivamente, $p < 0,05$). La prevalencia de fumadores actuales fue del 28,4% en los pacientes con HF. La mayoría de los casos con HF estaban recibiendo tratamiento hipolipeminante (84%). A pesar de que el 51,5% estaba recibiendo un tratamiento hipolipemiante capaz de reducir los niveles de c-LDL en al menos el 50%, sólo un

13,6% de estos pacientes recibieron dosis máximas de estatinas en combinación con ezetimibe. La media de los niveles de c-LDL-c en los pacientes con HF fue de 186,5 mg/dl (DE: 65,6) y solo el 3,4% de los pacientes alcanzó el objetivo terapéutico de c-LDL por debajo de 100 mg/dl. El mejor predictor para la consecución de objetivos de c-LDL fue el uso de la terapia combinada con estatinas y ezetimiba.

Conclusión: Aunque la mayor parte de esta población de alto riesgo cardiovascular está recibiendo tratamiento hipolipemiante, la prevalencia de enfermedad cardiovascular y los niveles de c-LDL siguen siendo altos y se encuentran todavía, lejos de alcanzar el objetivo terapéutico óptimo de c-LDL. Sin embargo, los niveles de c-LDL podrían reducirse mediante un tratamiento hipolipemiante más intensivo como el uso de la terapia combinada con dosis máxima de estatina y ezetimiba.

INTRODUCCIÓN

La Hipercolesterolemia familiar heterocigota (HF) es el trastorno genético más frecuente asociado con el desarrollo de enfermedad coronaria prematura con una herencia autosómica dominante y una prevalencia en la población general de un 1 caso entre 400-500 (0,2%)¹. El trastorno está causado por mutaciones en el gen que codifica el receptor de las lipoproteínas de baja densidad (r-LDL), lo que conduce a un aumento en el plasma del colesterol transportado por las lipoproteínas de baja densidad (c-LDL). Hasta la fecha, se han descrito a nivel mundial más de 800 diferentes mutaciones funcionales del gen del r-LDL y en España más de 200². La HF acorta la esperanza de vida media de los pacientes entre 20 y 30 años³ y la muerte súbita y el infarto de miocardio son las principales causas de muerte^{4,5}. El defecto genético es probablemente el factor más importante en la expresión clínica de HF, sin embargo, otros factores genéticos, ambientales y metabólicos podría desempeñar un papel importante en la modulación de la carga aterosclerótica en esta población⁶⁻⁸. Desde 1990, la mortalidad coronaria y la mortalidad total en pacientes con HF ha disminuido considerablemente en parte debido al uso de estatinas como herramienta terapéutica⁹⁻¹¹. Sin embargo, a pesar del uso de las estatinas, la mayoría de los pacientes no logra alcanzar unos niveles terapéuticos óptimos de c-LDL¹² y todavía tienen un riesgo alto de desarrollar una enfermedad coronaria prematura (ECP).

El Estudio de cohorte de la HF en España (SAFEHEART), fue diseñado para conocer los factores pronósticos y los mecanismos que pueden influir en el desarrollo de la enfermedad coronaria y la mortalidad en una población de HF molecularmente definida.

Los objetivos de este estudio son describir las características basales de la cohorte y evaluar el tratamiento hipolipemiante en los pacientes con HF reclutados en el estudio SAFEHEART.

METODOLOGÍA

Diseño del estudio y reclutamiento de casos

El estudio SAFEHEART es un estudio de cohorte, abierto, multicéntrico y prospectivo con un seguimiento a largo plazo en una población de HF definida molecularmente y procedente de 19 clínicas de lípidos distribuidas por toda España. El reclutamiento de los sujetos de las familias con HF se inició en el año 2004 y en la actualidad sigue en curso. Los criterios de inclusión son: (1) casos índice (CI) con diagnóstico genético de HF, (2) los familiares > 15 años de edad con diagnóstico genético de HF, (3) familiares mayores de 15 años sin un diagnóstico genético de HF (grupo control). No se excluyeron a los familiares del grupo de control con hipercolesterolemia debida a otras causas (como el defecto de Apo-B: 27 casos)

Los médicos participantes en el estudio asistieron a tres reuniones de formación donde se les explicó el protocolo de recogida de datos, con los diferentes cuestionarios y procedimientos a seguir para homogeneizar y mejorar la calidad de los datos.

Este estudio fue aprobado por un comité ético y se solicitó un consentimiento informado de todos los sujetos participantes en el estudio.

Seguimiento

Se creó un centro coordinador para llevar a cabo el seguimiento de los sujetos de la Cohorte. El seguimiento consiste en la realización de una llamada telefónica anual para conocer toda la información relevante sobre cambios en los estilos de vida (tabaco...), en la medicación y eventos cardiovasculares ocurridos. Se ha desarrollado un sistema de vigilancia epidemiológica activa para la detección de eventos cardiovasculares fatales y no fatales siguiendo los criterios de clasificación de la OMS-MONICA¹³.

La Enfermedad coronaria prematura se define si uno de las siguientes eventos ocurre en los hombres antes de los 55 años de edad y en las mujeres antes de los 65 años de edad: (1) Infarto de miocardio probado por al menos 2 de los siguientes criterios: (a) síntomas clásicos (dolor en el pecho > 15 min), (b) cambios seriados específicos en el

ECG, (c) elevación de las enzimas cardíacas mas de 2 veces el valor normal, (2) Angina de pecho, diagnosticada por los síntomas clásicos y la combinación de al menos un resultado positivo de los siguientes: (a) prueba de esfuerzo, (b) gammagrafía nuclear, (c) ecocardiograma de esfuerzo con dobutamina (d) estenosis > 70% en la coronariografía; (3) Angioplastia coronaria transluminal percutanea (ACTP) o by-pass de la arteria coronaria con injerto

Variables y muestras de sangre

Los médicos de las 19 Unidades de lípidos distribuidas por toda España, remitieron al centro de coordinación del estudio cohorte un Cuaderno de Recogida de Datos (CRD) que incluía las características sociodemográficas y clínicas de los sujetos como la edad, el nivel educativo, la historia clínica centrada en la ECV, los FRCV (hipertensión, diabetes tipo II, tabaquismo), exploración física y el tratamiento actual para la hipercolesterolemia y otros factores de riesgo. Los antecedentes de ECV se recogieron de los informes médicos proporcionados por los sujetos en el momento de la inclusión en el estudio. Además, se incluyó en el CRD un cuestionario de calidad de vida (SF-12)¹⁴, un cuestionario de frecuencia alimentaria y el cuestionario internacional de Actividad física (IPAQ)¹⁵. En la exploración física se recogieron datos antropométricos de peso (kg), talla (cm), IMC (kg/m²) y perímetro de cintura (cm) y la presencia de xantomas tendinosos. Se realizaron dos mediciones de presión arterial (sistólica y diastólica) utilizando un esfigmomanómetro Omron MX3.

Las muestras de sangre se obtuvieron en ayunas de 12 horas. Las muestras de suero, plasma y ADN se alicuotaron y se conservaron a -80 ° C en un biobanco localizado en el Centro de Investigaciones Cardiovasculares de Barcelona. El ADN se aisló de la sangre entera usando métodos estándares y el diagnóstico genético se realizó mediante el uso de un microarray de DNA (biochip) (Progenika, Bilbao, Spain)

La concentración de colesterol total, triglicéridos y HDL se midieron por métodos enzimáticos estandarizados en un laboratorio centralizado. La concentración de colesterol LDL se calculó usando la fórmula de Friedewald¹⁶. Las mutaciones se clasificaron en función de la actividad residual del receptor de LDL como: mutaciones

nulas o mutaciones defectuosas⁷. A las mutaciones sin una actividad residual conocida en la literatura científica, se las clasificó como mutaciones desconocidas.

Clasificación de los fármacos hipolipemiantes

La dosis máxima de estatina (DME)¹² se define como: Simvastatina 80 mg/día, Pravastatina 40 mg/día, Lovastatina 80 mg/día, Fluvastatina 80 mg/día, Atorvastatina 80 mg/día, Rosuvastatina 20-40 mg/día.

La Terapia Máxima Combinada (TMC) se define como: la dosis máxima de estatina (DME) combinada con ezetimiba 10 mg/día.

El siguiente tratamiento se consideró responsable de una reducción en los niveles basales de c-LDL de al menos un 50%: Simvastatina 20 o 40 o 80 mg / día + ezetimiba 10 mg / día, Pravastatina 40 mg / día + ezetimibe 10 mg / día, Fluvastatina 80 mg / día + ezetimiba 10 mg / día, Atorvastatina 40 o 80 mg / día, Atorvastatina 10 o 20 mg / día + ezetimibe 10 mg / día, Rosuvastatina 20 o 40mg / día, Rosuvastatina 10 mg / día en combinación con ezetimiba 10 mg / día.

Análisis Estadístico

Este análisis, corresponde al estudio trasversal de las características basales de una cohorte de pacientes con diagnóstico genético de HF y familiares no afectados.

En primer lugar se llevó a cabo un análisis descriptivo mediante el numero de casos y porcentajes para las variables cualitativas y la media y desviación estándar para las variables cuantitativas con una distribución normal. Para aquellas variables cuantitativas con una distribución no normal, se estimaron la mediana y el rango intercuartílico. La comparación de frecuencias entre las variables cualitativas, se llevó a cabo utilizando la prueba de Chi-cuadrado. Los valores medios de las variables cuantitativas se compararon mediante el test de la t de Student para datos independientes, mientras que la comparación de las medianas se realizó con el test no paramétrico de la mediana. La relación entre las variables se consideró estadísticamente significativa si el valor de $p < 0.05$.

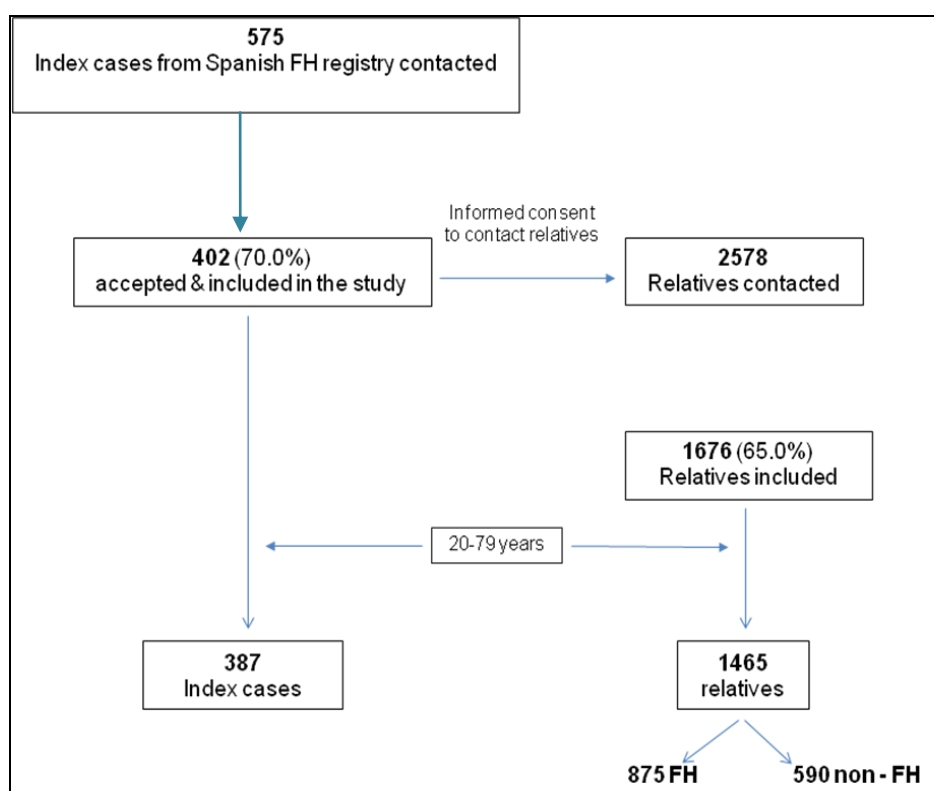
Finalmente se realizó un modelo de regresión logística binaria (hacia delante), para determinar las variables asociadas a la consecución del objetivo terapéutico de LDL<100 mg/dl, incluyendo en el modelo las variables estadísticamente significativas en el análisis bivariado y los posibles factores de confusión (edad, sexo, tabaco, diabetes mellitus II, hipertensión arterial, ECV, tipo de mutación y el tipo de tratamiento hipolipemiente). La magnitud de la asociación se estimó mediante la Odds Ratio ajustada (OR) con su intervalo de confianza del 95% (IC 95%). Todas las estadísticas considerando como variable dependiente la consecución de objetivo terapéutico de LDL<100 mg/dl y como variables independientes se incluirán todas las variables significativas en el análisis bivalente y todas aquellas que se consideraron de interés clínico y epidemiológico para el estudio. La fuerza de asociación (OR) se estimará mediante un intervalo de confianza del 95%.

Todos los análisis estadísticos se llevaron a cabo mediante el programa estadístico SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) versión 18, Chicago, IL, USA.

RESULTADOS

Hasta el año 2010, se han reclutado 2.078 participantes en el estudio (1402 casos de HF y 676 de familiares no afectados, pertenecientes a 402 familias (Figura 1). Para este estudio se han incluido 1852 casos de entre 20 y 79 años (1262 casos de HF y 590 familiares no afectados). No se incluyeron sujetos de <20 años porque a esa edad todavía no tenían antecedentes de ECV.

FIGURE 1: Reclutamiento de casos en el Estudio de Cohorte SAFEHEART



Las características clínicas basales y el perfil lipídico de los 1852 participantes en el estudio de edades comprendidas entre 20 y 79 años se muestran en la Tabla 1.

No hubo diferencias en función del género entre los sujetos FH y el grupo control (familiares no afectados). La edad media fue de 45,6 años (DE: 14,7) en sujetos HF y 41,3 años de edad (DE:14,7) en los sujetos no HF ($p < 0,001$). El 100% de los casos índices habían sido diagnosticados previamente de HF, mientras que solo un 74,6% de los familiares afectados sabían que tenían la enfermedad ($p < 0,001$). El 96,9% de

los casos índices estaban recibiendo tratamiento con fármacos hipolipemiantes, mientras que solo un 77,8% de los familiares afectos tenía prescrito dicho tratamiento.

Tabla 1. Características basales de los sujetos reclutados en el estudio SAFEHEART (edad comprendida entre los 20 y 79 años, N=1852)

	Casos Índices N=387	Familiares con HF (+) N=875	Familiares sin HF(-) N=590	P
Sexo (hombres)%	52.2	46.3	46.3	0.117
Edad media * (rango)	49.1±12.9 (20.2-78.0)	44.1±15.2 (20.1-79.0)	41.3±14.7 (20.2-78.5)	<0.001
Diagnostico Clínico previo de HF (%)	100	74.6	13.9	<0.001
Antecedentes de ECV (%)	21.7	10.6	3.2	<0.001
Edad del primer evento cardiovascular (rango)	42.8±9.7 (24.0-67.0)	50.3±11.6 (28.0-76.0)	53.9±8.5 (39.0-69.0)	<0.001
Tratamiento hipolipemiante previo (%)	96.9	77.8	18.8	<0.001
Diabetes tipo 2 (%)	2.1	4.0	3.6	0.220
Hipertensión arterial (%)	14.7	14.6	12.7	0.531
Fumador (actual/exfumador) (%)	20.2/33.3	32.0/21.0	34.6/17.1	<0.001
Xanthomas (%)	20.7	12.8	0.0	<0.001
BMI (Kg/m ²) *	26.7±4.3	26.6±5.00	26.2±5.2	0.272
Cholesterol Total (mg/dL)*	256.6±71.9	264.6±69.6	213.3±46.4	<0.001
Trigliceridos (mg/dL)**	89.0 (52)	85.0 (56)	85.0 (54)	0.239
c-LDL (mg/dL)*	188.0±69.9	193.8±66.9	131.3±41.4	<0.001
c-HDL (mg/dL)*	48.6±13.6	50.3±13.9	54.3 ±13.9	0.001

ECV, Enfermedad Cardiovascular; LLT, BMI, Body Mass Index; * valores expresados como media y desviación estándar (DE); ** valores expresados como mediana y rango intercuartílico.

Diagnóstico clínico y molecular

La mayoría de los casos índices (88,3%) y familiares con HF (73,3%) habían sido clínicamente diagnosticados de una HF por el médico especialista. Sin embargo, un 25,4% de los familiares con diagnóstico molecular de HF (edad media: 44,8 años, SD 15,9) no sabían su condición clínica.

Respecto al diagnóstico genético, se identificaron 120 mutaciones funcionales diferentes en el gen del receptor de LDL (93) y en el gen de la Apo B (27) en esta población. Las 25 mutaciones más frecuentes representan el 65,0% del total, lo que confirma el alto grado de heterogeneidad genética de la población española con diagnóstico de FH. El tipo de mutación se clasificó como mutaciones de alelo nulo en el 56,3% de los sujetos HF, mientras que en el 35,2% se identificó una mutación de alelo defectuoso.

Factores de riesgo cardiovascular clásicos y enfermedad cardiovascular

La prevalencia de fumadores fue del 28,4% en los sujetos con HF y 34,6% en el grupo control ($p < 0,001$). No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la prevalencia de la diabetes tipo II o la hipertensión entre los sujetos HF y los familiares no afectados (Tabla 1). Los niveles de c-LDL fueron superiores en los pacientes con HF (192,0; DE:67,9) en comparación con los controles (131,3; DE: 41,4) ($p < 0,001$), mientras que los niveles de HDL-c fueron inferiores en los pacientes con HF (49,7; DE: 13,8) en comparación con los controles (54,3; DE:13,7) ($p < 0,001$) y no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los niveles de HDL en los sujetos con HF en función del tipo de mutación de alelo nulo ($49,1 \pm 11,8$) y alelo defectuoso ($51,2 \pm 14,3$ mg / dl) ($p > 0,05$).

La historia de ECV estuvo presente en el 14,0% de los pacientes con HF, casi 5 veces la prevalencia encontrada en sujetos no-FH (3.2%) ($p < 0,001$). La ECV más frecuente fue la enfermedad coronaria (93,4%), que fue prematura en el 80,0% de los casos. El primer evento cardiovascular ocurrió a una edad más temprana en los casos índice (42,8; DE:9,7) en comparación con los familiares afectados (50,3; DE:11,6) y no afectados de HF (53,9; DE:8,5) ($p < 0,001$). Al comparar la edad media del primer evento

cardiovascular entre casos de HF y familiares no afectos también se observa que en sujetos HF el evento ocurre a una edad más temprana (47,1; DE: 12.9) que en sujetos no afectos (55,3; DE: 10,2) ($p < 0.05$) (Tabla 1).

La prevalencia de ECV (fundamentalmente enfermedad coronaria) fue mayor en los pacientes portadores de mutaciones de tipo alelo nulo en el gen del receptor de LDL que en los portadores de mutaciones defectuosas (14,8% frente a 10,6%, respectivamente, $p < 0,05$).

Tratamiento hipolipemiente

En el momento de la inclusión, 1056 sujetos con HF (83,7%) (97,0% de casos índices y 78,0% de familiares) estaban recibiendo tratamiento hipolipemiente en comparación con el 18,8% de los sujetos no afectos de HF ($p < 0,001$). La mayoría de los casos con tratamiento hipolipemiente estaban recibiendo estatinas (95,4%), ya sea en monoterapia (58,3%) o en terapia combinada (37,0%), especialmente con ezetimiba (31,3%).

La estatina más frecuentemente prescrita fue la atorvastatina (57,3%), seguida de la simvastatina (28,9%) y rosuvastatina (2,9%). La dosis media de estatinas fue de: 44,8 mg (DE: 25,8) de Atorvastatina, 40,7 mg (DE: 23,3) de Simvastatina y 28,8 mg (DE: 12,7) de Rosuvastatina. Sólo el 13,4% de los sujetos con HF estaba recibiendo la dosis máxima de estatina (DME) y el 13,6% estaba recibiendo la terapia máxima combinada (TMC).

Niveles de c-LDL y Consecución del objetivo terapéutico LDL

No se dispuso de los niveles de c-LDL en 91 casos de pacientes con HF.

El nivel medio de c-LDL fue de 220,7 mg/dl (DE: 72,5) en los casos con HF que no estaban recibiendo tratamiento hipolipemiente (16,3% del total) en comparación con los 186,5 mg/dl (DE: 65,6) de media de c-LDL en los casos de HF que recibieron tratamiento hipolipemiente (83,7% del total).

De los pacientes con HF que recibieron tratamiento hipolipemiante, sólo 33 (3,4%) consiguieron alcanzar el objetivo terapéutico de LDL-c <100 mg/dl, mientras que 149 (15,5%) consiguió un nivel de LDL <130 mg / dl.

Por otra parte, 270 pacientes con HF (29,0%) que recibían terapia combinada (de las que el 47,7% estaban en TMC) no consiguió alcanzar el objetivo terapéutico de c-LDL <100 mg/dl.

Los casos con un nivel de c-LDL >160 mg/dl y >200 mg/dl en el grupo de TMC fueron 54 (41,5%) y 21 (16,1%), respectivamente. Los niveles de c-LDL en pacientes que recibieron terapia combinada con ezetimiba y eran portadores de una mutación de alelo defectuoso fueron ligeramente superiores pero no estadísticamente significativos en comparación con los niveles de c-LDL de sujetos portadores de una mutación de alelo nulo ($171,2 \pm 67,6$ vs $161,2 \pm 57,2$, respectivamente, $p>0,05$).

Las características de los pacientes con HF según los niveles de c-LDL se muestran en la Tabla 2.

Los pacientes que cumplieron el objetivo terapéutico de un c-LDL < 100mg/dl se caracterizaron por tener una edad más avanzada, una mayor prevalencia de ECV, diabetes mellitus tipo II, hipertensión, y fueron tratados en su mayoría con una Terapia Combinada comparados con los pacientes que no cumplieron objetivo terapéutico ($p < 0,05$).

El 51,5% de los casos con HF que recibieron tratamiento hipolipemiante, consiguieron reducir sus niveles de c-LDL en al menos un 50% y este porcentaje fue superior (63,6%) en los pacientes que se encontraban en objetivo terapéutico c-LDL en relación a los pacientes que no consiguieron dicho objetivo (49,9%), aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa.

Sin embargo, los niveles de c-LDL fueron inferiores en los pacientes que recibieron una terapia hipolipemiante más intensiva ($174,0 \pm 62,2$ mg/dl vs $196,5 \pm 63,8$ mg/dl) en los pacientes que recibieron fármacos que reducen el c-LDL en valores \geq al 50% frente a los que lo reducen <50% respectivamente.

No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre la frecuencia de consecución de objetivo terapéutico c-LDL entre los portadores de una mutación de alelo nulo (48,5%) y los portadores de una mutación de alelo defecutoso (42,4%) ($p>0,05$).

Tabla 2. Características de los pacientes con HF que están recibiendo tratamiento hipolipemiente en función de la consecución de obojetivo terapéutico LDL.

N(%)	c-LDL < 100mg/dL (N=33)	c-LDL ≥ 100mg/dL (N=932) ^A	P
Sexo masculino,	18 (54.5)	454 (48.7)	0.510
Casos ≥ 45 años,	24 (72.7)	492 (52.8)	0.024
Edad*	54.7 (SD:14.5)	47.4 (SD:14.2)	0.004
Antecedentes de ECV	10 (30.3)	153 (16.4)	0.036
Diabetes Tipo 2	4 (12.1)	33 (3.5)	0.012
Hipertensión arterial	10 (30.3)	157 (16.8)	0.045
Fumadores actuales	5 (15.2)	239 (25.6)	0.173
BMI (Kg/m ²)*	26.6 (SD:4.0)	26.7 (SD:4.6)	0.882
Control por el médico especialista	16 (59.3)	293 (53.2)	0.677
Mutaciones de tipo Nulo//Defectuoso	16/14(48.5/42.4)	541/311(58.0/33.4)	0.525
Años de tratamiento con Estatinas*	7.9 (SD:8.1)	6.8 (SD:6.3)	0.334
Reducción de c-LDL ≥ 50%	21 (63.6)	471 (49.9)	0.254
Monoterapia con Estatinas	11 (33.0)	565 (60.6)	0.002
Máxima dosis con Estatinas	1(3.0) ^B	134 (14.4) ^B	0.229
Terapia Combinada ^C	18 (54.5)	270 (29.0)	0.002
Terapia Máxima ^D	6 (18) ^B	124 (13.3) ^B	0.238

(A) Los niveles de c-LDL no se conocían en 91 de los casos; (B) Frecuencia calculada con el total de casos de cada grupo. (C) La Terapia Combinada incluye cualquier estatina + ezetimibe 10 mg; (D), La Terapia Máxima incluye cualquier estatina a dosis máxima + ezetimibe 10 mg;

*Datos expresados como media y desviación estándar (DE).

La consecución del objetivo terapéutico de c-LDL fue ligeramente superior pero no estadísticamente significativo, en aquellos casos tratados por médicos especialistas (59,3%) en comparación con los casos tratados por médicos generales o de familia (55,2%), ($p>0,05$).

Tabla 3. Asociación entre la consecución de Objetivo terapéutico (cLDL < 100mg/dl) y los Factores de riesgo cardiovascular clásicos, la ECV y la terapia hipolipemiente.

	OR ajustada (Consecución objetivo terapéutico)	IC 95%	p
Edad	1,01	(0.99-1,04)	0.415
Sexo (hombre)	1.36	0.68-2.73	0.388
Antecedentes de ECV	1.06	0.50-2.53	0.888
Diabetes tipo 2	2.47	0.77-7.92	0.128
Hipertensión arterial	1,18	0.51-2.78	0.696
Fumadores actuales	0.46	0.17-1.22	0.119
Terapia Combinada (Estatina + Ezetimibe)	2.22	1.10-4.48	0.026

IC95%: Intervalo de confianza al 95%

En el análisis multivariante de regresión logística binaria, se observó que la única variable que mostró una asociación estadísticamente significativa con la consecución de objetivo terapéutico c-LDL tras ajustar por los posibles factores de confusión (edad, sexo, ECV y los factores de riesgo cardiovascular) fue el tratamiento con terapia combinada con ezetimiba (estatina y ezetimiba) (OR ajustado: 2,22; IC95% :1.10-4 .48) (Tabla 3).

DISCUSIÓN

El estudio SAFEHEART es una cohorte prospectiva con seguimiento a largo plazo de una población con diagnóstico genético de HF en España. Este estudio muestra que aunque la mayoría de los pacientes con HF está recibiendo tratamiento hipolipemiante, el riesgo cardiovascular sigue siendo alto, en parte debido a los altos niveles de c-LDL. Solo un 3,4% de los pacientes que reciben tratamiento, alcanzó el objetivo terapéutico de unos niveles de c-LDL inferiores a 100 mg/dl. De los pacientes que no consiguieron alcanzar el objetivo terapéutico, el 71,0% no estaban recibiendo terapia combinada con ezetimiba.

Esta cohorte, en comparación con otros estudios prospectivos de FH^{5,9-11}, establece el diagnóstico genético de todos los participantes en el estudio, eliminando por tanto el sesgo de mala clasificación que ocurre cuando se utilizan criterios diagnósticos clínicos, que pueden incluir otros diagnósticos diferentes como la hipercolesterolemia poligénica o hiperlipidemia familiar combinada. Se ha demostrado que más del 30% de los casos con HF podrían ser clasificados incorrectamente si sólo se utiliza el diagnóstico clínico en comparación con el uso del diagnóstico genético¹⁷. En este estudio, el test genético identificó una HF a un 25,4% de los familiares que previamente no conocían su condición clínica, con una edad media de 45 años, que es muy superior a la edad recomendada para el inicio del tratamiento hipolipemiante recomendada por las guías clínicas¹⁸. Las pruebas de ADN ofrecen un diagnóstico definitivo y específico y los sistemas basados en biochips (microarray) de ADN han demostrado ser costo-efectivos¹⁹. Este estudio confirma que los sujetos españoles con HF son genéticamente muy heterogéneo como ya se había descrito anteriormente^{2,7}.

La prevalencia de ECV fue del 14,0% en los pacientes con HF, casi 5 veces más que en los familiares no afectados. El elevado riesgo cardiovascular de estos pacientes se debe en parte a la carga genética y a la presencia de otros FRCV como el consumo de tabaco. Este estudio muestra que los pacientes con HF portadores de mutaciones de alelo nulo tienen una prevalencia superior de ECV como previamente se ha descrito⁷. La prevalencia de fumadores es todavía muy elevada en estos sujetos (28,4% de fumadores actuales), siendo similar a la de la población española (29,5%)²⁰, lo que pone

de manifiesto la necesidad de implementar estrategias de intervención precoz basadas en la instauración de un tratamiento hipolipemiante y en la modificación de estilos de vida, especialmente centrados en el abandono del tabaco.

Otro factor importante que puede modificar el desarrollo de ECV en la HF se relaciona con la terapia hipolipemiante. El estudio del Registro de Simon Broom, demostró que la mortalidad en la HF se redujo significativamente tras la introducción de las estatinas⁹. Además, una publicación reciente mostró que los pacientes con HF sin ECV clínica y que iniciaron tratamiento con estatinas después del año 1990 tuvieron un 76% de reducción en el riesgo de eventos cardiovasculares, a pesar de que la dosis de estatina utilizada fue inferior a la recomendada en esta población; sin embargo, no hay datos sobre la consecución de objetivo terapéutico de c-LDL¹¹.

Las Guías Internacionales consideran a los pacientes con HF como de alto riesgo cardiovascular y por tanto el objetivo terapéutico óptimo de LDL-c debe ser <100 mg/dl^{21,22} o lograr al menos una reducción de los niveles de LDL-c de $\geq 50\%$ ¹⁸. Este estudio demuestra que aunque la mayoría de los pacientes españoles con HF son tratados con terapia hipolipemiante, sólo el 3,4% consigue un c-LDL por debajo de 100 mg/dl; sin embargo, la mitad de esta población estaba recibiendo tratamiento para reducir el c-LDL $\geq 50\%$. El mejor predictor de consecución de objetivo terapéutico LDL fue el uso de la terapia combinada con ezetimiba.

Sin embargo un estudio transversal llevado a cabo en Holanda mostró que el 21% de los pacientes con HF logró conseguir objetivo c-LDL¹². Esta diferencia puede explicarse en parte porque el 25% de los pacientes holandeses estaban en terapia máxima combinada, mientras que esto sólo ocurrió en el 13,6% de los pacientes españoles. Por otra parte, un 71% de los casos que no consiguieron alcanzar el objetivo c-LDL no estaban recibiendo terapia combinada. El uso de la terapia combinada con ezetimiba en esta cohorte es bajo, probablemente debido a que hasta ahora no hay evidencia del beneficio de dicha terapia combinada sobre la carga aterosclerótica medida como el grosor de la íntima-media carotídea en esta población²³. Sin embargo, se ha demostrado que la administración conjunta de ezetimiba con una estatina es eficaz para reducir el riesgo estimado de mortalidad cardiovascular medido por el modelo de Framingham en pacientes hipercolesterolémicos²⁴. La reciente aprobación de la

financiación de la ezetimiba para los pacientes con HF por el Sistema Nacional de Salud y la introducción de la rosuvastatina en España probablemente contribuirán a aumentar el logro de la consecución de objetivo c-LDL, o a conseguir al menos una reducción más intensa de los niveles de c-LDL.

Aunque se trata de un análisis transversal, el seguimiento a largo plazo de esta cohorte permitirá determinar el papel de los cambios en el estilo de vida y el efecto adicional de una terapia hipolipemiente más intensa y de la consecución de objetivo terapéutico c-LDL en la reducción de la morbimortalidad cardiovascular. Los resultados de este estudio muestran que todavía hay un margen de mejora en el tratamiento de la HF en términos de usar más terapia combinada y dosis más altas de estatinas.

CONCLUSIONES

La conclusión principal de este estudio es que la mayor parte de esta población de HF, considerada como de alto riesgo cardiovascular, todavía tiene niveles altos de c-LDL y no logra alcanzar el objetivo terapéutico óptimo de c-LDL recomendado por las guías internacionales. En este estudio, la combinación de una estatina junto con ezetimiba se asoció con una mayor consecución de objetivo c-LDL. Existe por ello una necesidad médica de nuevas opciones de tratamientos hipolipemiantes, en combinación con el tratamiento actual para lograr alcanzar niveles inferiores de c-LDL, junto con un mejor control de otros factores de riesgo cardiovascular para prevenir la ECV en esta población.

BIBLIOGRAFÍA

1. Goldstein, JL, Hobbs HH, Brown MS. Familial Hypercholesterolemia. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. The metabolic and molecular basis of inherited disease. McGraw-Hill, New York. Vol II, 2001; 2863-2913.
2. Alonso R, Defesche J, Tejedor D, Castillo S, Stef M, Mata N, et al: Genetic diagnosis of familial hypercholesterolemia using a DNA-array based platform. Clin Biochem 2009; 42:899-903.
3. WHO. Human Genetic Program. Familial Hypercholesterolemia. Report of a WHO consultation. WHO/HGN/FH/CONS/98.7 Paris; October 1997.
4. Slack J. Risks of ischaemic heart-disease in familial hyperlipoproteinaemic states. Lancet 1969; 2: 1380-2.
5. Scientific Steering Committee on behalf of the Simon Broome Register Group. The risk of fatal coronary heart disease in familial hypercholesterolaemia. BMJ 1991; 303: 893-6.
6. Pimstone SN, Sun XM, du Souich C, Frohlich JJ, Hayden MR, Soutar AK. Phenotypic variation in heterozygous familial Hypercholesterolemia: a comparison of Chinese patients with the same or similar mutations in the LDL receptor gene in China or Canada. Arterioscler ThrombVasc Biol 1998; 18:309-15.
7. Alonso R, Mata N, Castillo S, Fuentes F, Saenz P, Muñiz O, et al. Cardiovascular disease in familial hypercholesterolaemia: Influence of low-density lipoprotein receptor mutation type and classic risk factors. Atherosclerosis 2008; 200:315-21.
8. Jansen AC, van Wissen S, Defesche J, Kastelein JJ. Phenotypic variability in familial hypercholesterolaemia: an update. Curr Opin Lipidol 2002; 13:165-71.
9. Scientific Steering Committee on behalf of the Simon Broome Register Group. Mortality in treated heterozygous familial hypercholesterolaemia: implications for clinical management. Atherosclerosis 1999; 142:105-12.
10. Neil A, Cooper J, Betteridge J, Capps N, McDowell I, Durrington P, et al. Reductions in all-cause, cancer, and coronary mortality in statin-treated patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia: a prospective registry study. Eur Heart J 2008; 29:2625–33.
11. Versmissen J, Oosterveer DM, Yazdanpanah M, Defesche JC, Basart DC, Liem AH et al. Efficacy of statins in familial hypercholesterolaemia: a long term cohort study. BMJ 2008; 337:a2423.
12. Piljman AH, Huijgen R, Verhagen SN, Imholz BP, Liem AH, Kastelein JJ, et al. Evaluation of cholesterol lowering treatment of patients with Familial hypercholesterolemia: A large cross-sectional study in the Netherlands. Atherosclerosis 2010; 209:189-94.
13. Böthig S, for the WHO MONICA Project. WHO MONICA Project: objectives and design. Int J Epidemiol 1989; 18 (suppl 1):29-37.

14. Vilagut G, Valderas JM, Ferrer M, Garin O, López-García E, Alonso J. Interpretation of SF-36 and SF-12 questionnaires in Spain: physical and mental components. *Med Clin (Barc)* 2008;130:726-35.
15. Rütten A, Ziemainz H, Schena F, Stahl T, Stiggelbout M, Auweele YV, et al. Using different physical activity measurements in eight European countries. Results of the European Physical Activity Surveillance System (EUPASS) time series survey. *Public Health Nutr.* 2003; 6:371-6.
16. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972;18:499-502.
17. Leren TP. Cascade genetic screening for familial hypercholesterolemia. *Clin Genet* 2004; 66: 483-7.
18. Wierzbicki AS, Humphries SE, Minhas R. Familial hypercholesterolaemia: summary of NICE guidance. *BMJ* 2008;337:a1095.
19. Oliva J, López-Bastidas J, Gutierrez S, Mata P, Alonso R. Cost-effectiveness analysis of a genetic screening program in the close relatives of Spanish patients with familial hypercholesterolemia. *Rev Esp Cardiol* 2009;62: 57-65.
20. Spanish National Health Survey: Spanish Ministry of Health, Social Policy and Equality. 2006
[<http://www.msc.es/estadEstudios/estadisticas/encuestaNacional/encuestaIndice2006.htm>].
21. Civeira F. Guidelines for the diagnosis and management of heterozygous familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 2004;173:55-68.
22. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, Cifkova R, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur Heart J* 2007; 28: 2375-414.
23. Kastelein JJ, Akdim F, Stroes ES, et al. Simvastatin with or without ezetimibe in familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 2008;358:1431-43.
24. Sampalis JS, Bissonnette S, Habib R, Boukas S, Ezetrol Add-On Investigators: Reduction in estimated risk for coronary artery disease after use of ezetimibe with a statin. *Ann Pharmacother* 2007, 41:1345-51.

Trabajo 3

“Calidad de vida en una cohorte de pacientes con Hipercolesterolemia Familiar del Sur de Europa”

Publicado en: (Mata N, Alonso R, Banegas JR et al. *Quality of life in a cohort of familial hypercholesterolemia patients from the south of Europe. Eur J Public Health* 2014 (2):221-5). Ver Anexo III

Resumen

Objetivo: Este estudio describe la Calidad de Vida Relacionada con la Salud (CVRS) en una amplia muestra de pacientes con diagnóstico genético de Hipercolesterolemia Familiar (HF) y en sus familiares no afectados.

Metodología: Estudio transversal de casos incluidos en el estudio de cohorte de HF en España. Se incluyeron 1947 individuos ≥ 18 años: 1321 pacientes con diagnóstico genético de HF y 626 familiares no afectados de HF (grupo control). La CVRS se evaluó mediante el cuestionario SF-12. Los resultados principales obtenidos fueron: la salud autopercebida, el Componente Sumario Físico (CSF) y el Componente Sumario Mental (CSM) de la calidad de vida y sus covariables independientes.

Resultados: La edad media fue de 45,3 años en los sujetos con HF y 40,4 años en el grupo control ($p < 0,001$). La enfermedad cardiovascular (ECV) estuvo presente en el 14,1% de los pacientes con HF y en el 3,2% de los controles ($p < 0,001$). La frecuencia de la salud autopercebida referida como óptima y la puntuación media del CSF y CSM de los pacientes con HF (81,5%, 52,1 y 51,1 respectivamente), fueron similares a los de los controles (83,1%, 53,1 y 51,1, respectivamente). Los factores asociados de forma independiente con una peor CVRS en pacientes con HF fueron: el antecedente de enfermedad cardiovascular, el sexo femenino, la edad avanzada, la depresión, la obesidad, el bajo nivel educativo, una menor actividad física y la presencia de xantomas.

Conclusiones: La CVRS de los pacientes con HF fue similar a la de sus familiares no afectados (controles), a pesar de su mayor carga de enfermedad cardiovascular prematura. Los factores más importantes que tienen un impacto negativo en la calidad de vida de los sujetos con HF son la enfermedad cardiovascular, el sexo femenino y la edad avanzada.

INTRODUCCIÓN

La hipercolesterolemia familiar (HF) es la enfermedad monogénica más frecuente, con una prevalencia estimada en uno de cada 400-500 personas. Esta causada principalmente por mutaciones en el receptor de lipoproteínas de baja densidad (LDL-R) y menos frecuentemente por mutaciones en los genes de apoB y PCSK9, resultando en un aumento de los niveles plasmáticos de lipoproteínas de baja densidad (c-LDL), lo que conduce a una aterosclerosis prematura y al desarrollo posterior de enfermedad cardiovascular (ECV). Los pacientes con HF tienen una reducción media de la esperanza de vida entre 20-30 años en comparación con la población general¹. Sin embargo, la evidencia actual sugiere que el tratamiento con estatinas reduce de forma eficaz el riesgo coronario en pacientes con HF².

Existen pocos estudios en la literatura científica, que evalúen el impacto que la HF tiene sobre la Calidad de Vida Relacionada con la Salud (CVRS) física y mental. Los resultados que se desprenden de estas investigaciones, concluyen que prácticamente no existen diferencias estadísticamente significativas en la calidad de vida de los pacientes con HF al compararlos con la población general³⁻⁶, a pesar de que los pacientes con HF, refieren mayores niveles de ansiedad por el miedo a sufrir una enfermedad cardiovascular⁶ y que se sienten angustiados al llegar a la edad en la que algún familiar con HF falleció prematuramente⁷.

Los estudios existentes sobre calidad de vida en pacientes con HF se han realizado en el norte de Europa, con tamaños muestrales pequeños y además no han analizado el impacto de la enfermedad cardiovascular ni de los FRCV en la calidad de vida de los pacientes con HF. Sin embargo, la evidencia científica muestra que el hecho de haber padecido una enfermedad cardiovascular o tener algún FRCV sí que conlleva un impacto negativo en la CVRS⁸⁻¹³. Como la calidad de vida puede variar geográficamente y culturalmente, estos resultados no se podrían extrapolar a poblaciones de HF del sur de Europa.

El objetivo principal de este estudio fue describir la CVRS en una amplia cohorte de pacientes españoles con diagnóstico genético de HF y compararla con la de

sus familiares no afectos. Los objetivos secundarios fueron analizar la CVRS según las características socio-demográficas y clínicas, incluyendo la historia de ECV y los factores de riesgo cardiovascular en ambos grupos y determinar los factores asociados de forma independiente a la CVRS de los pacientes con HF.

METODOLOGÍA

Diseño del estudio y población:

Se realizó un análisis transversal de los casos reclutados en el estudio de cohorte de Hipercolesterolemia Familiar en España (SAFEHEART), un estudio abierto, multicéntrico, prospectivo y a largo plazo, en una población con diagnóstico genético de HF¹⁴. Los criterios de inclusión fueron casos ≥ 18 años de edad con diagnóstico genético de HF y sus familiares no afectos (diagnóstico genético negativo) como grupo control. Los familiares del grupo control con colesterol elevado debido a otras causas no fueron excluidos. Tampoco se excluyó a sujetos con otras comorbilidades. Este estudio fue aprobado por el comité de ética y todos los sujetos incluidos en el estudio dieron su consentimiento informado por escrito.

Variables:

Médicos entrenados recogieron datos sociodemográficos y clínicos de los sujetos incluidos en el estudio. Las variables recogidas en el estudio fueron: edad, nivel de educación (sin estudios, primarios, secundarios y universitarios), antecedentes de enfermedad cardiovascular (ECV), los factores de riesgo cardiovascular clásicos (hipertensión, diabetes tipo II, tabaquismo), Índice de Masa Corporal (IMC, kg/m²), presencia de xantomas, el tratamiento actual hipolipemiente y otras comorbilidades (depresión y cáncer). La enfermedad cardiovascular se definió como se ha descrito anteriormente (ver metodología trabajo 1 y 2) y se consideró prematura si el primer evento ocurrió antes de los 55 años de edad en los hombres y 65 años de edad en las mujeres¹⁵.

Las muestras de sangre venosa se recogieron tras 12 horas de ayuno. El diagnóstico genético de la HF se realizó mediante un microarray de ADN (Progenika SA, Bilbao, España)¹⁶. La medición de los niveles de colesterol total (CT) en suero, triglicéridos (TG) y colesterol HDL (c-HDL) se realizaron en un laboratorio centralizado mediante métodos enzimáticos.

Cuestionarios:

Cuestionario de calidad de vida SF-12

La calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) se evaluó mediante el cuestionario de calidad de vida SF-12, validado en España ^{17,18}. El cuestionario SF-12 es la versión reducida del SF-36 y consta de 12 ítems procedentes de las 8 dimensiones del SF-36: Función Física (2), Función Social (1), Rol Físico (2), Rol Emocional (2), Salud Mental (2), Vitalidad (1), Dolor Corporal (1) y Salud General (1). Estos ítems se pueden transformar en dos índices sumarios: un componente sumario físico y otro componente sumario mental.

Para facilitar la interpretación de estos índices sumarios (puntuaciones), se estandarizan con los valores de la población general, de forma que un valor de 50 (Desviación Estándar: 10) es el valor medio de la población general. Valores mayores o menores de 50 se interpretarán como valores mejores o peores respectivamente, comparados con la población general de referencia.

Las diferencias entre los componentes sumarios, se consideran clínicamente relevante a partir de 5 o más puntos de diferencia¹⁹. (1 punto de diferencia: sin cambio, 2-3 pequeño, 4-5 moderado y 6-7 cambios importantes).

Otro indicador de calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) utilizado en el análisis fue la Salud autopercebida. Dicho indicador se obtuvo del primer ítem del cuestionario SF-12 (“¿En general usted diría que su salud es excelente, muy buena, buena, regular o mala?”) y fue categorizado como salud autopercebida “óptima” (correspondiente a las categorías de respuesta de excelente, muy buena o buena) y como “subóptima” (categorías de respuesta de regular o mala).

Cuestionario Internacional de Actividad Física (IPAQ)

La actividad física se midió con la versión reducida del Cuestionario Internacional de Actividad Física (International Physical Activity Questionnaire: IPAQ) ²⁰, que proporciona puntuaciones separadas de tres tipos de actividad: caminar, actividad física moderada y actividad física intensa.

Este cuestionario permite obtener indicadores de actividad física de tipo categóricos (nivel bajo, moderado y vigoroso de actividad física) y continuos (Equivalente Metabólico/semana expresado como MET-horas/semana). El indicador continuo de actividad física total medido en MET-horas/semana se obtiene de la suma de las puntuaciones de andar, realizar una actividad física moderada y una actividad física intensa en MET/horas/semana. Las puntuaciones del Equivalente Metabólico MET se obtuvieron para cada tipo específico de actividad física utilizando el compendio Ainsworth²¹.

Análisis Estadístico

En primer lugar se realizó un análisis descriptivo de las características sociodemográficas y clínicas de los pacientes con HF y de sus familiares no afectados. Se realizaron resúmenes numéricos para las variables cuantitativas (media y desviación típica para las variables con una distribución normal) y tablas de frecuencia para las variables cualitativas (numero de casos y porcentajes).

El análisis bivariado se realizó para describir la relación entre cada una de las tres variables dependientes: la salud autopercibida (variable categórica como óptimo vs subóptima), el CSF y el CSM (variables continuas), en pacientes FH y en el grupo de control, y un conjunto de variables independiente, incluyendo las características sociodemográficas, antecedentes de ECV y los FRCV, actividad física y otras comorbilidades. Las comparaciones de las frecuencias entre los pacientes FH y el grupo control se realizaron mediante la prueba de Chi-cuadrado cuando las variables eran cualitativas, mientras que los valores medios de las variables cuantitativas se compararon mediante la t de Student para datos independientes y la prueba de ANOVA. La relación entre variables se consideró estadísticamente significativa si el valor de $p < 0,05$.

Para determinar las variables predictoras de la calidad de vida, se realizó un análisis multivariante de regresión logística binaria (v. Dependiente: Salud autopercibida) y dos modelos de regresión lineal múltiple (v. Dependiente: Componente sumario físico y Componente sumario Mental para el segundo modelo). Como variables

independientes se incluyeron todas las variables significativas en el análisis bivalente y todas aquellas que se consideraron de interés clínico y epidemiológico para el estudio.

Se estimó que existía asociación estadísticamente significativa si $p < 0.05$. Para el modelo de regresión logística binaria, la fuerza de asociación (OR) se estimó mediante un intervalo de confianza del 95%, mientras que para el modelo de regresión lineal múltiple, se estimaron los Coeficientes Beta de regresión con un intervalo de confianza del 95%.

El análisis estadístico se realizó con el paquete estadístico para las Ciencias Sociales (SPSS v 18.0, Chicago, IL, EE.UU.).

RESULTADOS

Se incluyeron en el análisis un total de 1947 individuos (de 18-80 años): 1321 pacientes con diagnóstico genético de HF (67,8%) y 626 familiares no afectados o controles (32,1%), pertenecientes a 402 familias.

En el análisis descriptivo, al comparar a los sujetos con HF frente a los familiares no afectados (controles), no se observaron diferencias estadísticamente significativas en relación al sexo o al nivel educativo. La edad media fue de 45,3 años en sujetos HF y 40,4 años en el grupo control ($p < 0,001$). El antecedente de ECV estuvo presente en el 14,1% de los pacientes con HF frente al 3,2% de los controles ($p < 0,001$). La prevalencia de xantomas entre sujetos HF fue del 14,7%. (Tabla 1).

Tabla 1. Características Socio-demográficas y clínicas en pacientes con HF y en el grupo control.

	Pacientes con HF (N=1321)	Controles familiares (N=626)	p
Sexo			
Hombre	47.8% (631)	46.2% (289)	0.509
Mujer	52.2% (690)	53.8% (337)	
Edad (18-80 años)	45.3 (SD:15.7)	40.4 (SD:15.4)	0.000
Nivel Educativo			
Ningún estudio	7.5% (99)	7.0% (44)	0.504
Educación Primaria	30.7% (406)	27.8% (174)	
Educación Secundaria/FP	35.4% (467)	38.2% (239)	
Educación Universitaria	26.4% (349)	27.0% (169)	
Enf. Cardiovascular	14.1% (186)	3.2% (20)	0.000
Xanthomas	14.7% (194)	0.0% (0)	0.000
Consumo de tabaco			
Fumador actual	28.0% (370)	34.7% (217)	0.000
Ex-fumador	23.9% (316)	16.3% (102)	
No fumador	48.1% (635)	49.0% (307)	
Hipertensión	14.8% (195)	12.5% (78)	0.172
Diabetes Tipo 2	3.4% (45)	3.5% (22)	0.903
BMI			
Normal (BMI<25)	41.5% (548)	47.0% (294)	0.074
Sobrepeso (BMI:25-29.9)	38.0% (502)	34.5% (216)	
Obesidad (BMI≥ 30)	20.5% (271)	18.5% (116)	
Actividad física			
Baja	20.4% (270)	27.8% (174)	0.000
Moderada	59.2% (782)	50.5% (316)	
Intensa	20.4% (269)	21.7% (136)	
Colesterol Total	261.2 (SD:70.0)	205.1 (SD:45.2)	0.000
c-LDL	191.3 (SD:67.5)	129.8 (SD:41.2)	0.000
c-HDL	49.8 (SD:13.8)	54.2 (SD:13.6)	0.000
Triglicéridos	100.7 (SD:56.9)	99.3 (SD:57.9)	0.638
Tratamiento hipolipemiente	82.8% (1099)	18.4% (115)	0.000
Cáncer	2.3% (30)	2.2% (14)	0.962
Depresión	5.1% (68)	6.7% (42)	0.163

La prevalencia de fumadores actuales fue significativamente mayor en los controles en comparación con pacientes con HF (34,7% vs 28,0%, $p < 0,001$), mientras que la prevalencia de exfumadores fue superior en los pacientes con HF frente a los controles (23,9% versus 16,3%, respectivamente) ($p > 0,001$). (Tabla 1)

No hubo diferencias estadísticamente significativas en la prevalencia de la diabetes tipo II, hipertensión, depresión, cáncer ni sobrepeso/obesidad entre ambos grupos. Los niveles de c-LDL y colesterol total fueron significativamente superiores en los pacientes con HF ($p < 0,001$), mientras que los niveles de c-HDL fueron significativamente superiores en los controles ($p < 0,001$). Con respecto a la actividad física, el 79,6% de los pacientes con HF refirió realizar un nivel de actividad física de intensidad moderada a vigorosa, en comparación con el 72,2% de los controles ($p < 0,001$). (Tabla 1)

El porcentaje de pacientes con HF que refirió una salud autopercebida óptima (81,5%), fue similar al de los controles (83,1%) ($p > 0,05$). Las puntuaciones medias del CSF y CSM (Componente sumario físico y mental) fueron similares en los pacientes con HF (52,1 y 51,1, respectivamente) y los controles (53,1 y 51,1, respectivamente). Aunque la puntuación media del CSF fue significativamente mayor en el grupo control en comparación con los pacientes FH ($p < 0,05$), esta diferencia no fue clínicamente relevante (Tabla 2).

Tabla 2. Calidad de vida relacionada con la Salud (CVRS) en pacientes con HF y en el grupo control.

	Pacientes con HF (N=1321)	Controles (N=626)	p
Salud Autopercebida: - Óptima - Subóptima	81.5% (1076) 18.5% (245)	83.1% (520) 16.9% (106)	0.387
Componente Sumario Físico (CSF-12)	52.1 (DE*: 7.9) (rango: 14.8-67.0)	53.1 (DE: 6.9) (rango: 18.5-66.7)	0.006
Componente Sumario Mental (CSM-12)	51.1 (DE: 8.6) (rango: 13.9-68.2)	51.1 (DE: 8.6) (rango: 11.7-65.6)	0.983

*DE: Desviación Estandar

En el análisis bivalente donde se compararon la salud autopercebida (óptima), el CSF y CSM entre casos y controles en función de las variables sociodemográficas y los diferentes factores de riesgo cardiovascular, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre la salud autopercebida y las medias del CSF y CSM con respecto al género entre los pacientes HF y los controles, sin embargo se observó que la CVRS fue significativa peor en las mujeres de ambos grupos (tabla 3).

Tabla 3. Calidad de Vida Relacionada con la salud (CVRS) en función de las características sociodemográficas, ECV, FRCV y actividad física.

	Salud autopercebida: (Salud Optima)		Componente Sumario Físico (CSF-12)		Componente Sumario Mental (CSM-12)	
	HFH (N=1321)	Controles (N=626)	HFH (N=1321)	Controles (N=626)	HFH (N=1321)	Controles (N=626)
Hombres	86.1% (543/631)	86.5% (250/289)	53.1 (DS:6.6)	53.9 (DS:5.2)	52.3 (DS:7.9)	52.9 (DS:7.2)
Mujeres	77.2% (533/690)	80.1% (270/337)	51.2 (DS: 8.8)	52.4 (DS:8.0)*	49.9 (DS: 9.0)	49.5 (DS:9.4)
18-34 años	90.5% (335/370)	92.0% (240/261)	55.1 (DS:4.0)	55.2 (DS:3.9)	51.5 (DS:7.8)	51.5 (DS:7.7)
35-54 años	82.4% (478/580)	84.9% (208/245)	52.8 (DS: 7.5)	53.4 (DS:6.3)	50.6 (DS:9.0)	51.0 (DS:8.8)
≥55 años	70.9% (263/371)	60.0% (72/120)*	48.0 (DS:9.6)	47.9 (DS:9.7)	51.5 (DS:8.6)	50.3 (DS:10.1)
Sin estudios	62.6% (62/99)	59.1% (26/44)	45.9 (DS: 9.7)	46.5 (DS:11.6)	50.5 (DS: 9.3)	51.3 (DS:8.5)
E. Primarios	74.9% (304/406)	76.4%(133/174)	49.8 (DS: 9.8)	51.5 (DS:8.0)*	51.3 (DS: 9.1)	50.6 (DS: 9.5)
E. Secundarios/FP	86.5% (404/467)	86.6% (207/239)	53.7 (DS: 5.8)	54.2 (DS: 5.4)	51.0 (DS: 8.5)	51.0 (DS: 8.4)
E. Universitarios	87.7% (306/349)	91.1% (154/169)	54.4 (DS: 5.2)	55.1 (DS: 3.9)	51.2 (DS: 7.9)	51.8 (DS: 8.1)
Enf. Cardiovascular	66.1% (123/186)	55.0% (11/20)	46.6(DS:10.6)	45.9 (DS:11.7)	52.5 (DS:9.1)	54.5 (DS:4.7)
No Enf. Cardiovascular	84.0% (953/1135)	84.0% (509/606)	53.0 (DS:6.9)	53.4 (DS:6.6)	50.9 (DS:8.5)	51.0 (DS:8.7)
Diabetes	71.1% (32/45)	45.5% (10/22)*	48.7 (DS:10.2)	46.8 (DS:8.6)	48.9 (DS: 11.1)	50.7 (DS:12.2)
No Diabetes	81.8% (1044/1276)	84.4% (510/604)	52.2 (DS:7.8)	53.4 (DS:6.7)**	51.2 (DS:8.5)	51.1 (DS:8.5)
Peso Normal	86.5% (474/548)	86.7% (255/294)	54.0 (DS:6.0)	54.8 (DS:4.9)*	50.6 (DS: 8.6)	50.4 (DS:8.8)
Sobrepeso	82.3% (413/502)	85.6% (185/216)	51.8 (DS:7.5)	53.1 (DS:6.2)*	51.7 (DS: 7.8)	51.7 (DS:8.1)
Obesidad	69.7% (189/271)	69.0% (80/116)	49.0 (DS:10.4)	48.8 (DS:9.8)	51.0 (DS: 9.8)	51.7 (DS:9.0)
Actividad física baja	75.2% (203/270)	75.9% (132/174)	50.3 (DS:10.3)	52.4 (DS:7.5)*	49.7 (DS:9.4)	50.4 (DS:8.5)
Actividad física moderada	80.2% (627/782)	82.6% (261/316)	52.2 (DS:7.2)	53.0 (DS: 7.2)	51.3 (DS:8.3)	51.2 (DS:8.7)
Actividad física intensa	91.4% (246/269)	93.4% (127/136)	53.8 (DS:6.5)	54.5 (DS: 5.0)	51.8 (DS:8.4)	51.8 (DS:8.6)

Comparación entre pacientes con HF y controles: * = p<0.05; ** =p<0.01; *** =p<0.001. Peso Normal, BMI: 18.5-24.9; Sobrepeso, BMI: 25-29.9; Obesidad, BMI≥30.

Se observó un gradiente estadísticamente significativo en la salud autopercebida y el CSF respecto a la edad y el nivel educativo en pacientes con HF y controles, de tal forma que las edades jóvenes y el tener un mayor nivel educativo se asociaron con mejores resultados en dichos indicadores de calidad de vida ($p < 0,001$); sin embargo, no se observaron diferencias clínicamente relevantes al comparar a los pacientes con HF y los controles.

Por otro lado, los pacientes con HF ≥ 55 años mostraron una salud autopercebida mejor (70,9% refirieron una salud autopercebida óptima) al compararlos con los controles de su misma edad (60,0%); ($p < 0,05$).

No hubo diferencias estadísticamente significativas en la salud autopercebida ni en el CSF en relación con la presencia de ECV, hipertensión, consumo de tabaco, obesidad y el nivel de actividad física (de moderado a vigoroso) entre los pacientes con HF y los controles. Sin embargo en los pacientes diabéticos con HF se observó una mejor salud autopercebida en comparación con los controles diabéticos (71,1% vs 45,5%, $p < 0,05$) y dicha diferencia fue clínicamente relevante (tabla 3).

Por otra parte, los pacientes con HF, sobrepeso y bajo nivel de actividad física, obtuvieron puntuaciones significativamente inferiores a los controles en el valor del CSF, pero dichas diferencias no fueron clínicamente relevantes.

La depresión tuvo un impacto importante en la salud autopercebida tanto en pacientes con HF como en controles, pero no se observaron diferencias significativas entre ellos (55,9% y 54,8% refirieron una salud óptima, respectivamente; $p > 0,05$). El valor del CSM fue significativamente menor pero no clínicamente relevante en pacientes con HF y depresión en comparación con los controles (40,3 vs 42,3, respectivamente, $p < 0,001$). La salud autopercebida, el CSF y el CSM en los pacientes con HF y en los controles con cáncer fue similar en ambos grupos (datos no presentados).

Los pacientes con HF que recibieron tratamiento hipolipemiente mostraron una mejor salud autopercebida (79,4% vs 69,6% respectivamente, $p < 0,05$) y tuvieron una mayor puntuación en el CSF en comparación con los controles tratados (51,5 vs 49,1,

respectivamente, $p < 0,01$). Los pacientes con HF y xantomas refirieron una peor salud autopercebida (70,1% refirió una salud óptima) y menores puntuaciones en el CSF (50,5) y en el CSM (49,1) en comparación con los pacientes sin xantomas (83,4%, 52,4 y 51,3 respectivamente, $p < 0,05$).

Se realizó un análisis de regresión logística binaria para determinar las variables asociadas de forma independiente con una salud subóptima en pacientes con HF tras ajustar por los posibles factores de confusión: variables socio-demográficas, ECV, diabetes, hipertensión, tabaco, obesidad, actividad física, depresión, cáncer, xantomas y tratamiento hipolipemiente. (Tabla 4)

Las variables que presentaron una asociación significativa con una peor salud autopercebida (o salud subóptima) tras ajustar el modelo fueron: la depresión (OR: 2,75, IC 95%: 1,59-4,74), la ECV (OR: 2,02, IC 95% :1,33-3,06), el sexo femenino (OR: 1,86, IC 95% :1,32-2,62), los xantomas (1,82, IC del 95 % CI :1,25-2,66) y la obesidad (OR: 1,81, IC 95%:1,20-2,72). Los factores asociados a una salud óptima fueron el tener un nivel educativo de estudios secundarios (OR: 0,51, IC 95% :0,28-0,92) y universitarios (OR: 0,45, IC 95% :0,24-0,86) y el realizar algún tipo de actividad física de intensidad moderada (OR: 0,66, IC 95%: 0,49 -0,87) y vigorosa (OR: 0,33, IC 95% :0,21-0,51).

Table 4. Regresión logística binaria: Variables asociadas a una salud autopercibida como subóptima, ajustada por los posibles confusores.

	OR ajustada Salud suboptima/optima	95% CI	p
Sexo			
<i>Hombres</i>	1 (ref.)*		
<i>Mujeres</i>	1.61	(1.22-2.14)	0.001
Edad	1.01	(1.00-1.03)	0.019
Nivel Educacional			
<i>Sin estudios</i>	1 (ref.)*		
<i>E. Primarios</i>	0.73	(0.48-1.13)	0.156
<i>E. Secundarios</i>	0.58	(0.35-0.95)	0.029
<i>E. Universitarios</i>	0.45	(0.27-0.77)	0.003
Pacientes HF	1 (ref.)*		
Controles	1.37	(0.95-1.96)	0.087
Enf. Cardiovascular	1.83	(1.25-2.67)	0.002
Diabetes	1.28	(0.72-2.26)	0.402
Hipertension	1.25	(0.88-1.77)	0.206
BMI			
<i>Normal</i>	1 (ref.)*		
<i>Sobrepeso</i>	0.91	(0.66-1.25)	0.571
<i>Obesidad</i>	1.59	(1.13-2.24)	0.008
Tabaco			
<i>Fumador actual</i>	1 (ref.)*		
<i>Ex-fumador</i>	1.25	(0.86-1.81)	0.244
<i>No fumador</i>	1.03	(0.75-1.43)	0.846
Actividad Física			
<i>Baja</i>	1 (ref.)*		
<i>Moderada</i>	0.66	(0.49-0.87)	0.004
<i>Intensa</i>	0.33	(0.21-0.51)	0.000
Enf. Psiquiatrica	3.03	(1.96-4.68)	0.000
Cancer	0.978	(0.47-2.03)	0.953
Xantomas**	1.89	(1.30-2.75)	0.001
Terapia Hipolipemiente	1.38	(0.95-0.02)	0.093

* Categoría de referencia; **Solo en pacientes con HF

El análisis de regresión lineal múltiple mostró que las variables que se asociaron de forma independiente con una menor y por tanto peor puntuación del CSF en pacientes con HF tras ajustar por los posibles factores de confusión fueron: la ECV, el sexo femenino, la depresión, un IMC mayor, la edad (mayor edad) y una menor actividad física. Sin embargo, los pacientes con HF con un mayor nivel educativo mostraron puntuaciones superiores del CSF. Por otra lado, las variables asociadas de forma independiente con un peor CSM en los pacientes con HF tras ajustar por los posibles factores de confusión fueron: la depresión, los xantomas y el sexo femenino, mientras que la ECV se asoció con una puntuación superior del CSM (Tabla 5).

Tabla 5. Regresión lineal Múltiple: Variables asociadas con el Componente Sumario Físico (CSF) y con el Componente Sumario Mental (CSM) en pacientes con HF ajustado por posibles confusores.

	Coefficiente de regresión Beta del CSF (IC 95%)	Coefficiente de regresión Beta del CSM (IC 95%)
Sexo (mujer/hombre)	-2.15*** (-2.97; -1.34)	-1.71*** (-2.66; -0.77)
Edad (continua)	-0.06*** (-0.09; -0.03)	-0.004 (-0.04; 0.04)
Nivel Educativo (alto/bajo)	2.21*** (1.27; 3.14)	-0.63 (-1.71; 0.46)
Enf. Cardiovascular (si/no)	-4.60*** (-5.81; -3.39)	1.60* (0.21; 3.00)
Diabetes (si/no)	0.44 (-1.72; 2.60)	-1.92 (-4.41; 0.58)
Hipertensión (si/no)	-0.39 (-1.61; -0.83)	-0.79 (-2.20; 0.62)
BMI (kg/m ²)	-0.24*** (-0.33; -0.15)	0.07 (-0.01; 0.15)
Tabaco (Fumador actual/Ex o No fumador)	0.04 (-0.85; 0.92)	-0.99 (-2.02; 0.03)
Actividad Física (METS/hours/week)	0.02** (0.01; 0.03)	0.01 (-0.01; 0.02)
Depresión (si/no)	-2.06* (-3.80; -0.32)	-11.06*** (-13.07; -9.05)
Cáncer (si/no)	0.89 (-1.69; 3.46)	-0.57 (-3.54; 2.41)
Xanthomas (si/no)	-0.25 (-1.35; 0.85)	-1.85** (-3.12; -0.58)
Terapia Hipolipemiente (si/no)	-0.77 (-1.84; 0.31)	-0.47 (-1.71; 0.78)

Análisis de Regresión Lineal Múltiple. *= $p < 0.05$; **= $p < 0.01$; ***= $p < 0.001$

DISCUSION

El principal resultado del estudio, muestra que la CVRS en los pacientes con diagnóstico genético de HF es similar a la de los familiares no afectos (controles) y que los principales factores que se asociaron de forma independiente a una peor CVRS en los pacientes con HF fueron la ECV, el sexo femenino y la edad avanzada. Este primer resultado está en línea con los resultados obtenidos en estudios previos realizados en el norte de Europa que no muestran diferencias significativas entre la CVRS en pacientes con HF y en población general³⁻⁷. Esto, se podría deber por un lado, al curso asintomático de la enfermedad en pacientes con tratamiento hipolipemiente a largo plazo y por otro al hecho de que esta población de HF tiene un estilo de vida más saludable en comparación con los controles, con una menor prevalencia de fumadores y un nivel superior de actividad física.

La comparación entre casos y controles en relación a la salud autopercebida mostró diferencias significativas en los sujetos >55 años con HF, que refirieron una mejor salud autopercebida que los controles de la misma edad. Este resultado se explica en parte porque los pacientes con HF llevan un estilo de vida más saludable que los controles, lo que es aún más llamativo en sujetos de edad avanzada (fuman menos y realizan más actividad física, $p < 0,05$, resultados no mostrados). Por otro lado, en sujetos de edad avanzada, parece que la ECV tiene un menor impacto en la salud autopercebida, debido a que la comorbilidad es más frecuente a estas edades y los pacientes se han adaptado a vivir con una patología crónica^{3,4,9}. Este resultado también coincide con el único estudio que analiza la CVRS en una pequeña muestra de pacientes finlandeses con HF de edad avanzada (≥ 65 años) y en población general, encontrando resultados similares en ambas poblaciones a pesar de la elevada incidencia de morbilidad cardiovascular y de bajo nivel educativo de los pacientes con HF³.

Otra diferencia significativa y clínicamente relevante entre los pacientes con HF y los controles se observó en la CVRS en la diabetes tipo II. Los pacientes con HF y diabetes tenían una salud autopercebida mejor en comparación con los controles. Esto se puede explicar porque probablemente, los pacientes con HF han sufrido un proceso

de adaptación ante el hecho de tener que vivir desde el nacimiento con una enfermedad crónica que tiene un alto riesgo de ECV, por lo que el impacto del diagnóstico de otra patología (en este caso la diabetes) en ellos, se podría minimizar y relativizar^{5,6}.

Teniendo en cuenta que esta población está recibiendo tratamiento hipolipemiante de forma crónica, es importante determinar el efecto del tratamiento en la calidad de vida. Los pacientes con HF que recibieron tratamiento hipolipemiante mostraron una salud autopercebida mejor y una mayor puntuación en el CSF en comparación con los controles tratados. Esto podría explicarse por el hecho de que estos pacientes podrían sentirse protegidos contra la ECV y por tanto, referir mejores resultados de CVRS. Por otro lado, los pacientes con HF y sobrepeso o un bajo nivel de actividad física mostraron puntuaciones inferiores del CSF en comparación con los controles con estas mismas características, lo que implica que estos dos factores tienen un mayor impacto negativo en el CSF de la salud en los pacientes con HF.

Los principales factores que se asociaron de forma independiente a una peor CVRS en los pacientes con HF fueron la ECV, el sexo femenino, la edad avanzada, la depresión, un mayor IMC, un nivel educativo bajo, un nivel de actividad física bajo y la presencia de xantomas. El efecto de la ECV, el sexo, la edad, el nivel educativo, la obesidad, la actividad física y la depresión sobre la calidad de vida, coincide plenamente con los resultados obtenidos en estudios sobre la CVRS en población general^{8,9,13, 22-25}. Sin embargo, la comparación de estos resultados con otras poblaciones de HF no se puede realizar porque esta es la primera vez que se han descrito en pacientes con HF.

El antecedente de ECV en los pacientes con HF tuvo un impacto negativo en la salud autopercebida y en el CSF. Sin embargo los pacientes con HF y ECV obtuvieron mayores puntuaciones en el CSM frente a los pacientes con HF sin ECV, lo que probablemente se deba al proceso de adaptación psicológica que podrían experimentar estos pacientes, al haber sobrevivido a un evento cardiovascular que podría haber sido mortal.

Otro resultado interesante es que los pacientes con HF y xantomas refirieron una peor salud autopercebida y un peor CSM frente a los sujetos con HF sin xantomas, lo que podría sugerir que este signo clínico, que es la única manifestación visible de la

enfermedad, representa una forma más severa de la enfermedad y además podría afectar al componente mental de la calidad de vida por el componente estético.

Una limitación de este estudio podría ser el uso de la versión reducida del cuestionario de calidad de vida SF-12 en vez de la versión original del mismo (SF-36). Sin embargo, se ha demostrado que el SF-12 está altamente correlacionado con el SF-36 y tiene otras ventajas, como la alta tasa de respuesta debido a su administración fácil y rápida^{17,18}. Además ha demostrado ser una alternativa muy útil cuando el tamaño de la muestra es grande. Otra limitación sería la naturaleza transversal del estudio, que sólo nos permite sugerir (que no demostrar) conclusiones causales sobre las relaciones estudiadas.

CONCLUSIONES

La CVRS en pacientes con HF fue similar a la de sus familiares no afectados, a pesar de tener un trastorno genético con una alta carga de ECV prematura debido a la exposición de por vida a elevados niveles de c-LDL. Los factores asociados con una peor CVRS en los pacientes con HF fueron la ECV, el sexo femenino, la edad avanzada, la depresión, la obesidad, un nivel educativo bajo, un nivel de actividad física bajo y los xantomas.

Estos resultados apoyan la importancia de realizar recomendaciones terapéuticas sobre las modificaciones en los estilos de vida, incluyendo la pérdida de peso y la actividad física con el fin de mejorar la calidad de vida en pacientes con HF. El seguimiento a largo plazo de esta población nos permitirá evaluar el impacto de un adecuado tratamiento hipolipemiente en la CVRS, así como la recomendación de llevar a cabo un estilo de vida saludable.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- World Health Organization. Human Genetic Program. Familial Hypercholesterolemia. (WHO/HGN/FH/CONS/98.7, Paris 1997).
- 2.- Versmissen J, Oosterveer DM, Yazdanpanah M, et al. Efficacy of statins in familial hypercholesterolaemia: a long term cohort study. *BMJ* 2008;337,a2423.
- 3.- Hyttinen L, Kekäläinen P, Vuorio AF, Sintonen H, Strandberg TE. Health-related quality of life in elderly patients with familial hypercholesterolemia. *Int J Technol Assess Health Care*. 2008;24:228-34.
- 4.- Hollman G, Gullberg M, Ek AC, Eriksson M, Olsson AG. Quality of life in patients with familial hypercholesterolaemia. *J Intern Med*. 2002;251:331-7.
- 5.- Bolmsjö IA, Hermerén G, Wahlström J. Familial hypercholesterolemia: ethical, practical and psychological problems from the perspective of patients. *Patient Educ Couns*. 2005; 57:162-7.
- 6.- Hollman G, Ek AC, Olsson AG, Bertero C. Meaning of quality of life among patients with Familial hypercholesterolaemia. *Journal of Cardiovascular Nursing* 2004; 19:243-50.
- 7.- Froese AP, Rose V, Allen M. Emotional implication of primary familial hypercholesterolemia in childhood and adolescence. *Pediatrics* 1980;65:469-72.
- 8.- Zhang JP, Pozuelo L, Brennan DM, Hoar B, Hoogwerf BJ. Association of SF-36 with coronary artery disease risk factors and mortality: a PreCIS study. *Prev Cardiol*. 2010;13: 122-9.
- 9.- Soto Torres M, Márquez Calderón S, Ramos Díaz I, Barba Chacón A, López Fernández F, Failde Martínez. Health-related quality of life in coronary heart disease compared to norms in Spanish population. *Qual Life Res*. 2004;13:1401-7.
- 10.- Bardage C, Isacson DG. Hypertension and health-related quality of life. an epidemiological study in Sweden. *J Clin Epidemiol*. 2001;54:172-81.
- 11.- Esteban y Peña MM, Hernandez Barrera V, Fernández Cordero X, Gil de Miguel A, Rodríguez Pérez M, Lopez-de Andres A, Jiménez-García R. Self-perception of health status, mental health and quality of life among adults with diabetes residing in a metropolitan area. *Diabetes Metab*. 2010 36(4):305-11.
- 12.- Piper ME, Kenford S, Fiore MC, Baker TB. Smoking Cessation and Quality of Life: Changes in Life Satisfaction Over 3 Years Following a Quit Attempt. *Ann Behav Med*. 2012; 43:262-70.
- 13.- Oliva-Moreno J, Gil-Lacruz A. Body weight and health-related quality of life in Catalonia, Spain. *Eur J Health Econ*. 2011 Aug 19.
- 14.- Mata N, Alonso R, Badimón L et al. Clinical characteristics and evaluation of LDL-cholesterol treatment of the Spanish Familial Hypercholesterolemia Longitudinal Cohort Study (SAFEHEART). *Lipid Health Dis* 2011 doi:10.1186/1476-511X-10-94.

- 15.- Alonso R, Mata N, Castillo S et al. Cardiovascular disease in familial hypercholesterolaemia: influence of low-density lipoprotein receptor mutation type and classic risk factors. *Atherosclerosis*. 2008;200:315-21.
- 16.- Alonso R, Defesche JC, Tejedor D et al. Genetic diagnosis of familial hypercholesterolemia using a DNA-array based platform. *Clin Biochem*. 2009;42:899-903.
- 17.- Ware JE Jr, Kosinski M, Keller SD. A 12-Item Short-Form Health Survey: construction of scales and preliminary tests of reliability and validity. *Med Care*. 1996;34:220-33.
- 18.- Gandek B, Ware JE, Aaronson NK et al. Cross-validation of item selection and scoring for the SF-12 Health Survey in nine countries: results from the IQOLA Project. *International Quality of Life Assessment. J Clin Epidemiol* 1998; 51:1171-8.
- 19.- Ware, J. E., Snow, K. K., Kosinski, M., & Gandek, B. (1993). SF-36 Health survey. Manual and interpretation guide. The Health Institute, New England Medical Center ed. Boston.
- 20.- Rütten A, Ziemainz H, Schena F et al. Using different physical activity measurements in eight European countries. Results of the European Physical Activity Surveillance System (EUPASS) time series survey. *Public Health Nutr* 2003;6:371-6.
- 21.- Ainsworth BE, Haskell WL, Whitt MC et al. Compendium of physical activities: an update of activity codes and MET intensities. *Med Sci Sports Exerc* 2000;32:S498-504.
- 22.- Alonso J, Regidor E, Barrio G, Prieto L, Rodríguez C, de la Fuente L. Population reference values of the Spanish version of the Health Questionnaire SF-36. *Med Clin (Barc)* 1998;111:410-6.
- 23.- Regidor E, Barrio G, de la Fuente L, Domingo A, Rodríguez C, Alonso J. Association between educational level and health related quality of life in Spanish adults. *J Epidemiol Community Health*. 1999;53:75-82.
- 24.- Balboa-Castillo T, León-Muñoz LM, Graciani A, Rodríguez-Artalejo F, Guallar-Castillón P. Longitudinal association of physical activity and sedentary behavior during leisure time with health-related quality of life in community-dwelling older adults. *Health Qual Life Outcomes*. 2011 Jun 27;9:47.
- 25.- Yen CF, Chen CC, Lee Y, Tang TC, Ko CH, Yen JY. Association between quality of life and self-stigma, insight, and adverse effects of medication in patients with depressive disorders. *Depress Anxiety*. 2009;26:1033-9.

FORTALEZAS Y LIMITACIONES

- Una fortaleza importante de estos trabajos de investigación es la inclusión de pacientes con diagnóstico genético de HF (diagnóstico definitivo), lo que evita el sesgo de malaclasificación al no existir la posibilidad de incluir a pacientes con hipercolesterolemias severas debidas a otras causas.
- Al ser una muestra de pacientes procedentes de todo el territorio español, se minimiza el sesgo de selección de poblaciones o comunidades genéticamente aisladas.
- La inclusión de los familiares no afectados de HF de los casos índice como grupo control, es una fortaleza del estudio, ya que permite establecer comparaciones entre grupos homogéneos de población.
- Una limitación de los trabajos de investigación presentados, es el tipo de diseño del estudio empleado en los mismos, es decir la naturaleza transversal de dichos estudios, que no nos permite demostrar, sino solo sugerir conclusiones causales sobre las relaciones entre variables estudiadas. Esta limitación será corregida en un futuro próximo, cuando hayan pasado unos años desde el inicio del estudio de Cohorte de pacientes con HF y se realice un análisis prospectivo de morbilidad cardiovascular, ya que hasta la fecha solo se han presentado los resultados de un primer corte transversal inicial.
- Otra limitación relacionada con el trabajo 3 (“Calidad de vida en una cohorte de pacientes con Hipercolesterolemia Familiar del Sur de Europa”), es el uso de la versión reducida del cuestionario de calidad de vida SF-12 en vez de la versión original y completa del mismo (SF-36). Sin embargo, se ha demostrado que el SF-12 está altamente correlacionado con el SF-36 y además ha demostrado ser una alternativa muy útil cuando el tamaño de la muestra es grande.

CONCLUSIONES

1. La prevalencia global de enfermedad cardiovascular (ECV) en una amplia muestra de sujetos con diagnóstico genético de Hipercolesterolemia Familiar Heterocigótica (HFH) en España fue del 21,9% y fue significativamente mayor en hombres (30,2% frente al 14,5% en mujeres).
2. Los pacientes portadores de una mutación de alelo nulo presentaron una mayor frecuencia de ECV, de antecedentes familiares de ECV, mayor recurrencia de eventos cardiovasculares y mayor cociente CT/HDL en comparación con los pacientes portadores de mutaciones de alelo defectuoso.
3. Los factores que se asociaron de forma independiente con el desarrollo de ECV en los pacientes con HF fueron: el sexo masculino, el consumo de tabaco, un mayor cociente CT/HDL y la edad avanzada. Al estratificar los factores predictores de ECV por sexo, se observó que en los varones los predictores fueron el consumo de tabaco, el tipo de mutación (de alelo nulo) y la edad avanzada, mientras que en las mujeres lo fueron el mayor cociente CT/HDL, los niveles inferiores de HDL y la edad avanzada.
4. El tipo de mutación influyó en el tiempo medio de supervivencia libre de enfermedad en los varones, pero no así en las mujeres, de modo que a los 55 años la frecuencia de supervivencia libre de ECV prematura fue del 80% para los varones portadores de una mutación de tipo alelo defectuoso, disminuyendo a un 60% en el caso de los portadores de una mutación de tipo alelo nulo.
5. Los pacientes con HF son considerados como una población de alto riesgo cardiovascular pero, a pesar de ello, todavía tienen niveles elevados de c-LDL y menos de un 5% logra alcanzar el objetivo terapéutico óptimo de c-LDL recomendado por las guías internacionales.

6. La terapia hipolipemiente que se asoció a una mayor consecución de objetivo terapéutico c-LDL, fue la combinación de una estatina junto con ezetimiba.
7. Se sugiere la necesidad de disponer de nuevas opciones terapéuticas, en combinación con el tratamiento actual, para lograr alcanzar niveles inferiores de c-LDL, junto con un mejor control de otros factores de riesgo cardiovascular para prevenir la ECV en esta población.
8. La calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) en pacientes con HF fue similar a la de sus familiares no afectados, a pesar de tener un trastorno genético con una alta carga de ECV prematura debido a la exposición de por vida a elevados niveles de c-LDL.
9. Los factores asociados con una peor CVRS en los pacientes con HF fueron: la ECV, el sexo femenino, la edad avanzada, la depresión, la obesidad, el bajo nivel educativo, un nivel bajo de actividad física y la presencia de xantomas.
10. La detección precoz de sujetos con HF es esencial para poder aplicar las estrategias de intervención precoz basadas en los cambios de estilo de vida y en el inicio de una terapia hipolipemiente eficaz que probablemente impedirá el desarrollo futuro de ECV prematura y mejorará la calidad de vida de estos pacientes.

Anexo 1

Publicaciones correspondientes a los trabajos 1 a 3